

اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر تغییرات بافتی و بیان ژنی شاخص های APP و Tau در هیپوکامپ موش های صحرایی وابسته به مت آمفتامین

مینا بهرامی^۱، امیرحسین حقیقی^۲، مجید اسدی شکاری^۳، هادی شهرآبادی^۴ و احد شفیع^{۵*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: استفاده از مت آمفتامین (METH) می تواند باعث مسمومیت عصبی شود. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر تمرین تناوبی شدید بر تغییرات بافتی و بیان ژنی شاخص های تخریب عصبی در بافت هیپوکامپ موش های صحرایی وابسته به مت آمفتامین بود.

روش بررسی: در این پژوهش تجربی- آزمایشگاهی، ۳۲ موش صحرایی نر به چهار گروه مساوی سالی، مت آمفتامین اولیه (METH-1)، مت آمفتامین + تمرین (METH+HIT) و مت آمفتامین ثانویه (METH-2) تقسیم شدند. مت آمفتامین به مقدار ۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۱ روز تزریق شد. برنامه تمرین ۸ هفته به صورت دویدن تناوبی شدید (۵ جلسه در هفته شامل ۴ ست ۲ دقیقه ای با شدت بالا و ۲ تا ۴ دقیقه استراحت فعال بین ست ها) بر روی نوارگردان بود. در پایان دوره تزریق و تمرین، برای ارزیابی تغییرات پاتولوژیک و بیان ژنی شاخص های مرتبط، بافت هیپوکامپ موش های صحرایی استخراج شد. داده ها با استفاده از آزمون آنوای یک طرفه در سطح معناداری ($\alpha \leq 0.05$) توسط نرم افزار GraphPad تحلیل شدند.

نتایج: بیان ژنی در بافت هیپوکامپ نشان داد همراه با تزریق METH به طور معناداری بیان شاخص های α -syn، GSK-3 β ، APP، CDK5، Tau و p-Tau افزایش یافت؛ اما تمرینات (HIT) میزان بیان ژن های تحقیق حاضر را کاهش داد. بررسی های پاتولوژیک نشان داد تزریق METH باعث افزایش معنادار تخریب نورون ها در ناحیه CA1 هیپوکامپ می شود و انجام تمرین تناوبی شدید باعث کاهش معنادار تخریب نورونی شد.

نتیجه گیری: مت آمفتامین باعث مسمومیت و تخریب عصبی شده است و انجام تمرینات HIT تا حدودی توانسته این شرایط را بهبود دهد. اگرچه تحقیقات بیشتری در این زمینه برای دست یافتن به نتایج کلی نیاز است.

واژه های کلیدی: HIIT، مت آمفتامین، APP، Tau و تخریب عصبی

ارجاع: بهرامی مینا، حقیقی امیرحسین، اسدی شکاری مجید، شهرآبادی هادی، شفیع احد. اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر تغییرات بافتی و بیان ژنی شاخص های APP و Tau در هیپوکامپ موش های صحرایی وابسته به مت-آمفتامین. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱۰): ۲۸-۷۱۱۷.

- ۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.
- ۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
- ۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نورو فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
- ۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
- ۵- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد کرمان، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمان، ایران.

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۰۷۸۳۹۱۴۳، پست الکترونیکی: Ahad.shafie312@yahoo.com، صندوق پستی: ۷۶۵۷۶۱۷۶۴۵

مقدمه

مت‌آمفتامین (Methamphetamine) دارویی اعتیادآور و محرک است که به دلیل دارا بودن احساس لذت و سرخوشی مورد توجه اکثر مردم به‌ویژه جوانان و نوجوانان بوده است (۱). هر چند مکانیسم‌های تخریب سلول‌های عصبی در نتیجه مصرف مت‌آمفتامین در سیستم عصبی مرکزی به‌طور دقیق مشخص نشده است اما تحقیقات نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو، القای آپوپتوز، فعال‌سازی میکروگلیا، هیپرترمی و غیره در این امر دخیل می‌باشند (۲،۳). در واقع مت‌آمفتامین از طریق بهم ریختن سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول‌های عصبی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلولی می‌شود (۴،۵). آنزیم‌های کلیدی این سیستم شامل سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase)، کاتالاز (Catalase) و گلوکاتایون پراکسیداز (glutathione peroxidase) می‌باشند و خصوصیت مهم این آنزیم‌ها، قابل‌القاء بودن آن‌ها تحت شرایط استرس اکسیداتیو است (۶،۷). آلفا-سینوکلئین (α -synuclein)، پروتئینی غنی شده می‌باشد؛ که در پایه‌های پیش‌سیناپسی عصبی و در میتوکندری وجود دارند. در چندین بیماری تخریب عصبی شامل زوال عقل با اجسام لویی (Dementia with Lewy bodies)، آتروفی سیستم چندگانه (Multiple system atrophy) و بیماری آلزایمر (Alzheimer disease) و پارکینسون (Parkinson disease) نقش مهمی دارد (۸). آلفاسینوکلئین (α -syn) پس از مسمومیت با METH در هیپوکامپ و ماده سیاه (Substantia nigra) تجمع می‌یابد. برخی تغییرات خاص پس از ترجمه از جمله فسفوریلاسیون، فراگیر شدن سمیت و نیتروسیلاسیون α -syn ممکن است باعث جمع شدن آن‌ها شود (۹). α -syn که توسط سلول‌های عصبی ترشح می‌شود، ممکن است سلول‌های میکروگلیا را در درجات مختلف فعال کند (۱۰). پاتولوژیک α -syn و فعال شدن میکروگلیایی با تقویت یکدیگر می‌توانند منجر به تخریب عصبی شوند (۱۱). با این حال، اثرات METH در مسیر سیگنالینگ

انسولین و بیان پروتئین‌های پاتولوژیک مرتبط با بیماری آلزایمر (AD)، از جمله پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و p-tau، به‌خوبی شناخته شده نیست (۱۲). با اتصال METH به گیرنده انسولین، فعالیت تیروزین‌کینازی زیر واحد بتا آغاز و به دنبال آن مسیرهای پایین دستی Akt و PI3K غیرفعال می‌شوند. عدم فعال شدن آن‌ها باعث افزایش GSK-3 β شده و این مسیر باعث افزایش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و p-tau می‌شود که در نهایت کاهش عملکرد شناختی (حافظه و یادگیری) را به دنبال دارد (۱۳،۲). با این حال، نقش التهاب عصبی به واسطه α -syn ناشی از METH نیاز به مطالعه بیشتر دارد. یک فرضیه بیان می‌کند که تجمع α -syn ناشی از METH ممکن است به‌طور مستقیم منجر به آسیب میتوکندری، تخریب غلاف میلین و نارسایی تشکیل وزیکول‌های سیناپسی شده و اثر غیرمستقیم می‌تواند از طریق فعال کردن بیش اندازه CDK5 و GSK-3 β منجر به فسفوریلاسیون تائو (p-tau) و بلوکه کردن اتوفازی شود. هر دو مسیر به‌طور هم‌افزایی می‌توانند باعث افزایش تحلیل سلول‌های عصبی ناشی از METH شوند (۱۴). سمیت در سلول‌های عصبی به واسطه مت‌آمفتامین می‌تواند منجر به تخریب عصبی و در نهایت به وجود آورنده بیماری آلزایمر در افراد شود. لذا جلوگیری از ایجاد بیماری آلزایمر در اثر مت‌آمفتامین از اهمیت بالایی برخوردار است. از بین راهکارهای درمانی که برای اثرات نوروتوکسیک مت‌آمفتامین، مطرح شده است و در این زمینه، مطالعات نشان می‌دهد که ورزش و فعالیت بدنی پایدار می‌تواند به عنوان یک مداخله برای کاهش اثرات مخرب مت‌آمفتامین مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین، به نظر می‌رسد که مت‌آمفتامین عملکرد طبیعی مغز را مختل می‌کند و ورزش از این اختلال جلوگیری یا آن را کاهش می‌دهد. تجمع آلفا سینوکلئین به‌طور قابل‌توجهی باعث وجود نقص‌های حرکتی می‌شود؛ که اصلی‌ترین علامت بیماری پارکینسون است، یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین استقامتی سطح α -Syn را کاهش داده، که متعاقباً باعث از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک (DAergic) و مرگ سلولی (آپوپتوز با واسطه α -

تمرین وجود داشت. سپس، رت‌ها به مدت یک هفته دوره آشنایی با محیط آزمایشگاه و نوارگردان را انجام دادند. تزریق درون صفاقی محلول سالین (۰/۹ درصد تزریقی) و مت-آمفتامین هیدروکلراید (خلوص > ۹۶ درصد مرکز ملی مواد مخدر کرمان، ایران) به ترتیب در گروه‌های سالین، METH-1، 2، و METH+HIT انجام شد. METH با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه یک‌بار به مدت ۲۱ روز (دوز کلی تزریق ۱۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القاء شد (۱۷). موش‌های صحرایی ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تزریق (انتهای ۲۱ روز) گروه‌های سالین و METH-1 و تمرین (انتهای ۸ هفته) گروه‌های METH-2 و METH+HIT، با گاز CO₂ بیهوش و سپس آتانازی شدند.

پروتکل تمرین: قبل از اجرای برنامه تمرینی، موش‌های صحرایی آزمون ورزشی فزاینده را تا مرز خستگی انجام دادند. در ابتدا، ۵ دقیقه گرم کردن به صورت خیلی آهسته صورت گرفت که تقریباً معادل با ۸ متر در دقیقه بر روی تردمیل بود، بعد از گرم کردن، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی با سرعت ده متر در دقیقه شروع شد و به ازای هر دو دقیقه، سه متر بر سرعت تردمیل افزوده شد تا حیوانات، دیگر قادر به دویدن نباشند (۱۸). سپس، میانگین سرعت بیشینه موش‌های صحرایی در گروه METH+HIT برای طراحی برنامه تمرین محاسبه شد. تمرینات گروه METH+HIT به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان در ساعت مشخصی در طول روز انجام شد (۱۸). تمرینات تناوبی با شدت متوسط (۸۵ الی ۹۰٪ سرعت بیشینه) با شیب صفر انجام شد و مدت تمرین در هر جلسه ۳۶ دقیقه بود که شامل ۶ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت ۲۵٪ سرعت بیشینه بود و برنامه اصلی از دو بخش تناوب شدید ۸۵ الی ۹۰٪ سرعت بیشینه (۴ تناوب، ۲ دقیقه‌ای) و تناوب سبک با شدت ۳۰٪ سرعت بیشینه (۴ تناوب، ۲ تا ۴ دقیقه‌ای) اجرا شد (جدول ۱).

Syn می‌شود (۱۵). میناکاگا و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای اثر ۴ هفته تمرین استقامتی سبک را در موش‌های بدون ضایعه (اختلال در مسیر اتوفاجی- لیزوزوم- Autophagy) lysosomal pathway را مورد بررسی قرار دادند. یافته‌ها نشان داد تمرینات استقامتی باعث افزایش فعالیت و پایداری در حین راه رفتن می‌شود و هومئوستاز دوپامینرژیک و آلفا سینوکلئین را بهبود، بدون آنکه باعث تحریک مسیر اتوفاجی- لیزوزوم مغزی شود (۱۶). شفیع و همکاران (۲۰۲۲) اثر تمرینات تناوبی با شدت متوسط بر وضعیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی وابسته به مت‌آمفتامین مورد بررسی قرار دادند و نتایج آن‌ها نشان داد تمرینات ورزشی باعث کاهش اثرات مخرب ناشی از تزریق مت-آمفتامین می‌شود (۱۷). در حال حاضر، مطالعات محدودی اثر تمرینات تناوبی و شاخص‌های موثر بر بیماری آلزایمر در موش‌های وابسته به مت‌آمفتامین که اثرات مخربی بر هیپوکامپ می‌گذارد را مورد سنجش قرار داده‌اند. آیا تمرین تناوبی شدید به عنوان یک عامل پیشگیری‌کننده یا درمانی برای بهبود اثرات مخرب مت‌آمفتامین بر نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (هیپوکامپ) موثر است؟

روش بررسی

در این پژوهش تجربی - آزمایشگاهی، ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار با میانگین وزنی 180 ± 20 گرم از مرکز آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمان خریداری و تحت چرخه خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ درصد و درجه حرارت 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. موش‌ها در طول دوره‌های تزریق و تمرین ورزشی دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. موش‌ها با روش تصادفی ساده به چهار گروه ۸ تایی شامل گروه سالین (Saline)، گروه مت‌آمفتامین اولیه (METH-1)، گروه مت‌آمفتامین + تمرین تناوبی شدید (METH+HIT) و گروه مت‌آمفتامین ثانویه (METH-2) تقسیم شدند. البته گروه مت-آمفتامین ثانویه (METH-2) جهت بررسی اثر زمان در دوره

جدول ۱: پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIT)

| روش تمرین، هفته | اول | دوم | سوم | چهارم | پنجم | ششم | هفتم | هشتم |
|------------------------------|-----|-----|-----|-------|------|-----|------|------|
| دویدن شدید | | | | | | | | |
| تعداد تناوب | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ |
| زمان هر تناوب (دقیقه) | ۲ | ۲ | ۲ | ۲ | ۲ | ۲ | ۲ | ۲ |
| سرعت هر تناوب (متر بر دقیقه) | ۲۴ | ۲۶ | ۲۸ | ۳۰ | ۳۲ | ۳۴ | ۳۶ | ۳۸ |
| استراحت فعال | | | | | | | | |
| تعداد تناوب | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ | ۴ |
| زمان هر تناوب (دقیقه) | ۲ | ۲ | ۳ | ۳ | ۳ | ۴ | ۴ | ۴ |
| سرعت هر تناوب (متر بر دقیقه) | ۱۰ | ۱۰ | ۱۱ | ۱۱ | ۱۱ | ۱۲ | ۱۳ | ۱۳ |

با استفاده از کیت cDNA Synthesis (Yektatajhez) cDNA به شماره (Cat No: YT4500) و بر اساس پروتکل سنتز cDNA موجود در کیت انجام شد. با اضافه کردن RNase inhibitor جهت از بین بردن آلودگی، سنتز cDNA در دستگاه PCR ساخت شرکت Analitik Jena انجام گردید. به منظور اندازه‌گیری سطح بیان ژن‌های مربوطه از روش Real Time-PCR (qRT-PCR) با کمک آنزیم Real Q Plus 2x Master Mix Green محصول شرکت (Ampliqon SYBR green) ساخت کشور دانمارک و با استفاده از دستگاه real time PCR مدل Rotor Gene Q ساخت کمپانی QIAGEN صورت گرفت. پروتکل دمایی به صورت دنا تورا سیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ چرخه متوالی به صورت دنا تورا سیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم‌افزار آنالاین Primer-BLAST(NCBI) طراحی شده‌اند و توالی بازهای پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده و همچنین از ژن (Gapdh) به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام می‌شود. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع Gapdh مربوطه نرمالیزه شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش و نمونه‌های کنترل محاسبه و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع محاسبه شده است.

تغییرات پاتولوژیک: مغز موش‌های صحرایی با دقت و بدون آسیب از جمجمه خارج و در فرمالدئید ۱۰ درصد (MERCK, Germany) قرار داده شد. پس از انجام مراحل پردازش بافتی، مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرون تهیه و توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد. عکس‌های هیپوکامپ توسط میکروسکوپ نوری (Olympus CX21FS1, Japan) مجهز به دوربین عکس‌برداری (Cannon, Japan) تصویربرداری شد. مطالعه تصاویر توسط عدسی شیئی با بزرگنمایی ۴۰ انجام شد. تراکم نورونی (N/mm³) منطقه CA1 هیپوکامپ توسط روش دایسکتور محاسبه شد. روش دایسکتور به این صورت است که در یک چهارچوب مرجع نوروها شمارش می‌شوند، اگر نورونی در هر دو چهارچوب باشد در شمارش محسوب نمی‌شود، اما اگر نورونی در چهارچوب مرجع باشد ولی در چهارچوب بعدی نباشد، شمارش می‌شود (تعداد نمونه‌های شمارش شده، n=5 برای تمام گروه‌ها) (۱۹).

سنجش بیان ژن‌ها: ۵۰ میلی‌گرم بافت هیپوکامپ برای استخراج RNA با استفاده از محلول ترایزول (یکتا تجهیز آزما) لیز شد و با دستگاه همگن‌کننده بافت کاملاً هموزن شد و بر اساس دستورالعمل کیت برای جداسازی RNA از کلروفورم و ایزوپروپانول و شستشوی آن، از اتانول ۷۵ درصد استفاده گردید. کل نمونه‌ها با دستگاه پیکودراپ (picodrop limited, Hinxton, United Kingdom) جهت اندازه‌گیری RNA و سنجش غلظت در طول موج‌های ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۸۰ مورد سنجش قرار گرفتند. سنتز

جدول ۲: پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

| Target | Forward Primer | Reverse Primer | TM(°C) |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
| <i>α-synuclein</i> | 5'-GAGGGAGTCGTTTCATGGAGT-3' | 5'-CATTTGTCACCTTGCTCTTTGG-3' | 55.92 |
| <i>CDK5</i> | 5'-AAGGCACCTACGGAAGTGTG-3' | 5'-CTGAACTTGGCACACCCTCA-3' | 59.35 |
| <i>GSK-3β</i> | 5'-ACTCTACCTGAACAGCCCA-3' | 5'-AACGTGACCAGTGTGCTGA-3' | 58.60 |
| <i>APP</i> | 5'-GCGGCAACAGGAACAACCTT-3' | 5'-TGCCGTCGTGGGAAACAC-3' | 59.10 |
| <i>tau</i> | 5'-AAGAAGCAGGCATCGGAGAC-3' | 5'-CCTTGGCTTTCTTCTCGTCA-3' | 57.30 |
| <i>p-tau</i> | 5'-GACCAGGCCGGAGATTACAC-3' | 5'-AGCTTGGTCCTCCATGTTTCG-3' | 58.62 |
| <i>Gapdh</i> | 5'-CAACTCCTAGATTGTCAGCAA-3' | 5'-GGCATGGACGTGGTTCATGA-3' | 60.40 |

تجزیه و تحلیل آماری

کلیه نتایج به صورت (انحراف استاندارد ± میانگین) بیان و جهت بررسی توزیع نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک و برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ($P \leq 0.05$) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم‌افزار آماری GraphPad Prism نسخه ۹ انجام شد.

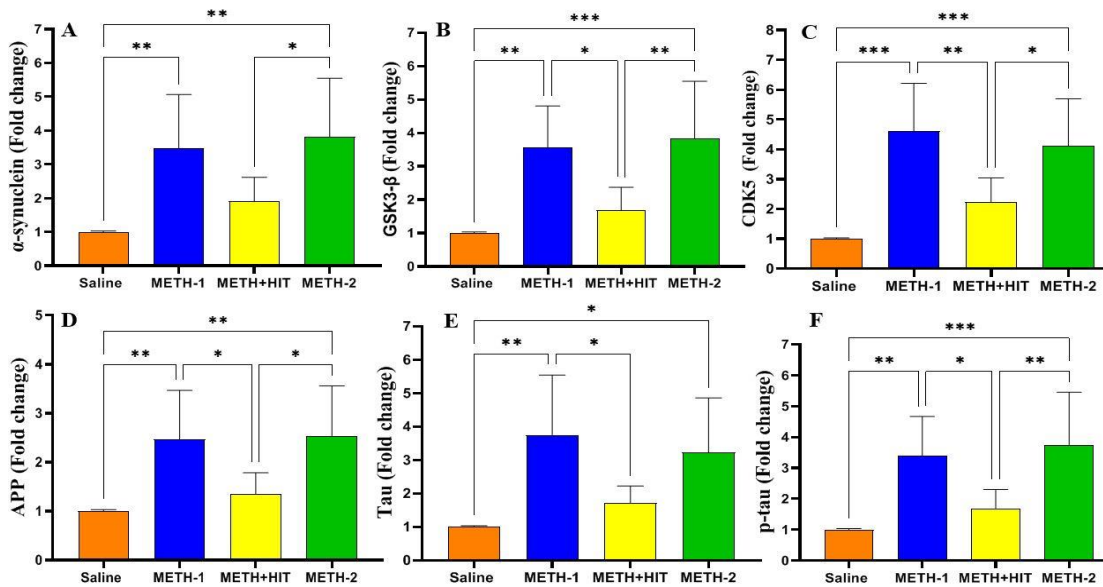
نتایج

نتایج بیان ژن نشان داد تزریق METH باعث افزایش معنی‌دار شاخص α -syn در ترتیب در گروه‌های METH-1,2 نسبت به گروه سالین شد ($P \leq 0.005$; $P \leq 0.001$)؛ همچنین گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P \leq 0.522$). تمرینات HIT توانست میزان بیان α -syn به طور معنی‌داری نسبت به گروه METH-2 کاهش دهد ولی این کاهش در نسبت به گروه METH-1 معنادار نبود ($P \leq 0.111$) (شکل ۱: A). همچنین تزریق METH باعث افزایش معنی‌دار شاخص $GSK-3\beta$ به ترتیب در گروه‌های METH-1,2 نسبت به گروه سالین شد ($P \leq 0.001$; $P \leq 0.001$) و تمرینات تناوبی شدید توانست میزان بیان $GSK-3\beta$ به طور معنی‌داری نسبت به گروه METH-1,2 کاهش دهد ($P \leq 0.020$; $P \leq 0.007$). همچنین گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود

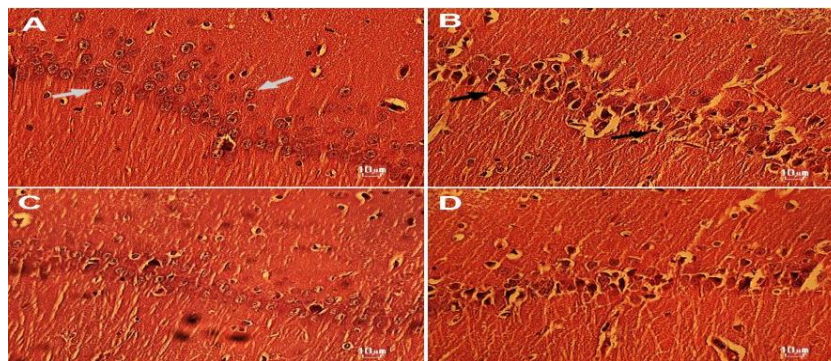
($P \leq 0.671$) (شکل ۱: B). تزریق METH باعث افزایش معنی‌دار شاخص $CDK5$ به ترتیب در گروه‌های METH-1,2 نسبت به گروه سالین شد ($P \leq 0.001$; $P \leq 0.001$) و تمرینات HIT توانست میزان بیان $CDK5$ به طور معنی‌داری نسبت به گروه METH-1,2 کاهش دهد ($P \leq 0.006$; $P \leq 0.034$). همچنین گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P \leq 0.250$) (شکل ۱: C). تزریق METH باعث افزایش معنی‌دار در شاخص APP به ترتیب در گروه‌های METH-1,2 نسبت به گروه سالین شد ($P \leq 0.006$; $P \leq 0.004$) و انجام تمرین تناوبی شدید در گروه METH+HIT باعث کاهش معنی‌دار شاخص APP نسبت به گروه METH-1,2 شد ($P \leq 0.046$; $P \leq 0.031$). همچنین بیان ژن APP در گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P \leq 0.815$) (شکل ۱: D). نتایج بیان ژن‌های τ و p -Tau به ترتیب نشان داد؛ با تزریق METH افزایش معنی‌دار در گروه‌های METH-1,2 نسبت به گروه سالین داشتند ($P \leq 0.002$; $P \leq 0.013$)؛ همچنین تمرینات HIT توانست میزان بیان ژن τ نسبت به گروه METH-1 به طور معناداری کاهش دهد ($P \leq 0.026$)؛ همچنین بیان ژن τ در گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P \leq 0.703$) (شکل ۱: E). همچنین تمرینات HIT در گروه METH+HIT میزان بیان

مت‌آفتامین (METH-1,2) موجب افزایش دژنراسیون نورونی در این ناحیه در مقایسه با گروه سالین شده، به طوری که شمارش نورونی تفاوت معنی‌داری را بین این گروه‌ها نشان داد ($P \leq 0.001$; $P \leq 0.001$). از طرفی تمرینات HIT به ترتیب در گروه‌های METH-1,2 منجر به کاهش معنادار تعداد نورون دژنره شد ($P \leq 0.001$; $P \leq 0.029$) (شکل ۳).

ژن p-Tau را نسبت به گروه METH-1,2 کاهش داد اما بیان ژن p-Tau در گروه METH+HIT نسبت به گروه سالین افزایش داشت اما این اختلاف از لحاظ آماری معنادار نبود ($P \leq 0.655$) (شکل ۱). نتایج بررسی‌های پاتولوژیک بافت ناحیه CA1 هیپوکامپ حیوانات تحت تیمار با مت‌آفتامین و ورزش نشان داد که



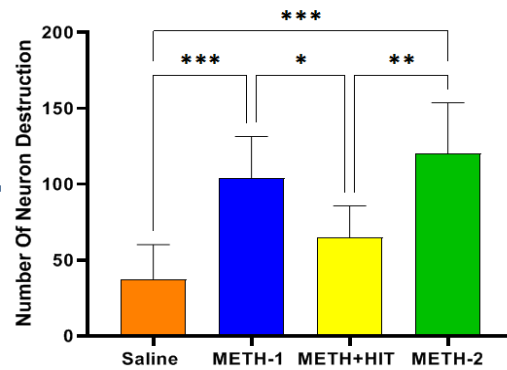
شکل ۱: شاخص‌های بیان ژنی α -syn, GSK-3 β , CDK5, APP, Tau, و p-Tau در موش‌های وابسته به مت‌آفتامین. METH به طور قابل توجهی شاخص‌های α -syn, GSK-3 β , CDK5, APP, Tau, و p-Tau را افزایش داد (A-F); تمرینات (HIT) میزان بیان ژن‌های تحقیق حاضر را کاهش داد ($p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$). داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین در هر گروه (n=8); ANOVA یک طرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی) نشان داده شده است.



شکل ۲: تصویر میکروسکوپی ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه‌های سالین (A)، METH-1 (B)، METH+HIT (C) و METH-2 (D).

در تصویر ساختار بافت‌شناسی ناحیه CA1 هیپوکامپ نشان داده شده است و فلش سفید نورون سالم و فلش سیاه نورون دژنره را نشان می‌دهند.

رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین-ئوزین بزرگ نمایی: 40x



شکل ۳: بررسی هیستوپاتولوژیک ناحیه CA1 هیپوکامپ حیوانات وابسته به مت‌آمفتامین. METH به‌طور قابل توجهی نورون‌های دژنره شده را افزایش داد. تمرینات HIT به‌طور قابل توجهی نورون‌های دژنره شده را کاهش داد ($p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$). داده‌ها به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین در هر گروه (n=5) ANOVA یک طرفه و به‌دنبال آن آزمون تعقیبی توکی نشان داده شده است.

آمفتامین شود. به نظر می‌رسد با تزریق METH به موش‌های صحرایی، کمپلکس CDK5 با P25 تشکیل شده است (۲۳). در مطالعه والیان و همکاران (۲۰۱۸) تزریق مت‌آمفتامین به‌مدت ۱۴ روز به‌صورت افزایشی انجام شد و سپس شاخص‌های مسیر پیام‌رسانی انسولین از جمله گیرنده‌ها و $GSK-3\beta$ مورد سنجش قرار گرفتند. نتایج آن‌ها نشان داد؛ $GSK-3\beta$ یک روز بعد از آخرین تزریق هیچ تغییری نداشت. اما ۲۸ روز بعد از آخرین تزریق، شاخص $GSK-3\beta$ افزایش معناداری نشان داد که با تحقیق حاضر ناهمسو می‌باشد. احتمالاً کسب این نتیجه می‌تواند ناشی از بافت هدف (ماده سیاه و جسم مخطط) و میزان دوز تزریقی مت‌آمفتامین باشد (۲۴). احتمالاً در مطالعه حاضر میزان فعالیت این دو کیناز CDK5 و $GSK-3\beta$ خیلی افزایش داشته و در نهایت منجر به افزایش APP و سپس فسفوریله شدن بیش از اندازه Tau شده است و احتمالاً تمرینات HIT منجر به کاهش فعالیت CDK5 و $GSK-3\beta$ شده است. با اتصال انسولین به گیرنده خود دو مسیر اصلی PI3K/AKT و MAPK فعال می‌شود. به‌نظر می‌رسد تزریق METH مسیر پیام‌رسانی انسولین را مختل کرده و منجر به افزایش بیان $GSK-3\beta$ شده است و در نهایت افزایش APP و p-Tau را به‌دنبال داشته است که همسو با مطالعه چن و همکاران بوده است (۱۲). مطالعات نشان داده است کاهش انرژی در دسترس می‌تواند موجب اختلال در تولید پروتئین‌های پیش‌ساز آمیلوئید و بنابراین تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئید گردد (۲۵). در بیماری آلزایمر، کاهش نورون‌ها در

بحث

نتایج بیان ژنی در بافت هیپوکامپ نشان داد همراه با تزریق METH به‌طور معناداری بیان شاخص‌های $\alpha\text{-syn}$ ، $GSK-3\beta$ ، $CDK5$ ، APP ، Tau و $p\text{-Tau}$ افزایش می‌یابد؛ اما تمرینات (HIT) میزان بیان ژن‌های تحقیق حاضر را به‌طور معناداری کاهش داد؛ هم‌چنین تفاوت معناداری بین شاخص‌های تحقیق حاضر در گروه تمرین تناوبی شدید با گروه سالیین مشاهده نشد. مطالعات نشان دادند که METH سبب القای بیماری‌های تحلیل برنده عصبی همچون آلزایمر، پارکینسون و غیره در انسان می‌شود. ایزاوا و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند مت‌آمفتامین در موش‌های صحرایی سبب کاهش حافظه، گیجی و فراموشی می‌گردد و مصرف بلندمدت METH سبب تخریب پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک در مغز می‌شود (۲۰). شفاهی و همکاران (۲۰۱۹) کاهش حافظه فضایی و غیرفضایی به‌واسطه کوچک‌شدن هیپوکامپ مغز و مرگ سلولی نورون‌ها توسط METH را گزارش کردند (۲۱). تجمع $\alpha\text{-syn}$ ناشی از METH به‌طور مستقیم منجر به آسیب میتوکندری، تخریب غلاف میلین و نارسایی تشکیل وزیکول‌های سیناپسی می‌شود و به‌طور غیرمستقیم می‌تواند از طریق فعال کردن بیش از اندازه CDK5 و $GSK-3\beta$ از طریق فعالیت این دو کیناز منجر به افزایش فسفوریلاسیون تائو (p-tau) و بلوکه کردن اتوفژی شود (۲۲). اثر مت‌آمفتامین به‌طور هم‌افزایی می‌تواند باعث افزایش تحلیل سلول‌های عصبی ناشی از مت-

چندین منطقه مهم یادگیری و حافظه به خصوص در هیپوکامپ اتفاق می‌افتد. بنابراین، مسیر PI3K/Akt در مغز یک سیگنالینگ مهم انسولین است که مسئول محافظت از سلول‌های عصبی، یادگیری و عملکردهای حافظه است. METH فعال‌سازی Akt، یکی از مولکول‌های کلیدی در پایین دست مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt را غیرفعال می‌کند (۲۶). باکر و همکاران (۲۰۱۰) اظهار کردند که فعالیت ورزشی احتمالاً از طریق تنظیم فرآیند عملکردی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و افزایش تخریب و پاکسازی $A\beta$ به کاهش سطوح بتا آمیلوئید در مغز منجر می‌شود و هم‌چنین ورزش ممکن است افزایش‌دهنده تجزیه APP باشد. از آنجایی که فعالیت ورزشی، بسیاری از فرآورده‌های ژنی را هم در سطح mRNA و هم در سطح پروتئین، تعدیل می‌کند؛ این احتمال وجود دارد که چندین مسیر ممکن است برای تنظیم سطح آمیلوئید به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم فعال باشد (۲۷). یک احتمال این است که ورزش می‌تواند فعالیت پروتئازوم را به‌طور مثبت تنظیم کند و در نتیجه می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی APP را در پی داشته باشد. احتمال دوم این است که ورزش به‌طور مستقیم متابولیسم APP را با استفاده از افزایش فعالیت نورونی از طریق فعال‌سازی مسیر IRS-PI3K/Akt 1 تعدیل می‌کند (۲۸). از طرف دیگر، احتمالاً فعالیت بدنی می‌تواند اختلالات رفتاری را با کاهش مقادیر پپتید $A\beta$ -۴۲ از طریق افزایش ساخت عامل‌های نوروتروفیک NGF، BDNF و IGF-1 که برای بقاء نورونی، تکثیر نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی دارای اهمیت هستند، بهبود بخشد (۲۹). در واقع مطالعات محدودی اثر مستقیم ارتباط تمرینات ورزشی، METH و شاخص‌های α -syn، CDK5، *p-Tau*، *Tau*، *APP*، *GSK-3\beta* را مورد بررسی قرار داده‌اند. شفیع و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه‌ای مشابه اثر تمرینات تناوبی با شدت متوسط بر وضعیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و حافظه فضایی موش‌های وابسته به مت‌امفتامین مورد بررسی قرار دادند که نتایج آنها نشان داد مت‌امفتامین سبب ایجاد نوروتوکسیته (Neurotoxicity) و منجر به کاهش حافظه

فضایی و دفاع آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به واسطه افزایش استرس اکسیداتیو در سطح سلول شد و انجام تمرینات MIT منجر به کاهش بیان ژن‌های α -syn، CDK5، Tau و p-Tau در بافت هیپوکامپ شد (۱۷). که نتایج آنها همسو با تحقیق حاضر بود. عدم سنجش حافظه فضایی (آزمون رفتاری ماز آبی موریس) و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. به‌نظر می‌رسد نیاز به تحقیقات بیشتری در ارتباط با نوع، شدت و زمان اثرگذاری تمرینات ورزشی احساس می‌شود. سومکوار و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند استفاده از METH در مدل‌های حیوانی به دلیل تولید گونه‌های فعال اکسیژن سبب ایجاد استرس اکسیداتیو و نوروتوکسیته می‌شود؛ زیرا رادیکال‌های آزاد به‌طور طبیعی به وسیله آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان داخل سلولی همچون سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز برداشته و حذف می‌شوند (۳۰). احتمالاً "METH در هیپوکامپ موش‌های تحقیق حاضر منجر به استرس اکسیداتیو شده است و به‌دنبال آن باعث فعال شدن مسیر آپوپتوزیس (مسیر داخلی و خارجی) و تخریب نورونی شده است. یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم سنجش میزان بیان ژنی Caspases-3 است. بررسی‌های هیستوپاتولوژیک در منطقه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرانی نشان داد که تزریق مت-آمفتامین منجر به تخریب نورون‌ها شده است و تمرینات HIT تا حدودی باعث پیشگیری از تخریب نورون‌ها در منطقه CA1 هیپوکامپ موش‌های صحرانی شده است. به‌نظر می‌رسد نوروتوکسیته در هیپوکامپ موش‌های صحرانی گروه METH اتفاق افتاده است. هاماکاوا و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که ۳ هفته فعالیت ورزشی موجب کاهش سطح رادیکال‌های آزاد می‌شود که با کاهش اختلالات حرکتی ناشی از آن همراه خواهد بود (۳۱). اوگونوفسکی و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند، ورزش با شدت متوسط (۱ ساعت شنا در روز به مدت ۸ هفته) هم ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و هم مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو را در بدن افزایش می‌دهد و عملکرد حافظه موش‌های صحرانی را بهبود می‌بخشد (۳۲). سومکوار و همکاران (۲۰۱۵) عنوان کردند فعالیت ورزشی هوازی با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های سلول‌های

مثال، شدت، تواتر، مدت، نوع ورزش) برای انواع مختلف اختلالات مصرف مواد مخدر ارائه دهد.

سپاس‌گزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه دوره دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی می باشد؛ محققین از مسئولین مرکز تحقیقات علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان و تمامی کسانی که ما را در اجرای تحقیق حاضر همراهی نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی را ابراز می‌دارند.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری تأیید شده است. (کد اخلاق IR.HSU.AEC.1401.008)

مشارکت نویسندگان

خانم بهرامی، آقای شهرآبادی و شفیعی در ایده پژوهشی، طراحی مطالعه، نوشتن نسخه اولیه و مراحل اجرایی تمرین و جمع‌آوری داده و تفسیر داده‌ها مشارکت داشتند. آقایان دکتر حقیقی، اسدی و شفیعی ایده پژوهشی، طراحی مطالعه، هم‌چنین اصلاحات و بازبینی متن از لحاظ محتوای علمی و تایید نسخه نهایی دست‌نوشته قبل از انتشار بر عهده داشتند و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

عصبی، می‌تواند موجب کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش مقاومت نورون‌های ناحیه هیپوکامپ در برابر آسیب‌های ناشی از مت‌آمفتامین شود (۳۰). این مکانیسم‌های نوروپروتکتیو فعالیت ورزشی، یک دیدگاه درمانی نوین و یک نقطه نظر مهم پیشگیرانه را فراهم می‌کند و به عنوان روشی مؤثر و راهبردی مفید در کاهش عوارض مغزی ناشی از METH می‌باشد. کاملتی و همکاران (۲۰۱۳) عنوان کردند که تمرین ورزشی، فعالیت پایه برخی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مستقیم و غیرمستقیم، انواع گونه‌های اکسیدکننده را خنثی می‌کنند و از سلول‌ها در برابر آسیب استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۳۳). احتمالاً "هشت هفته تمرین HIT توانسته میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد و اثرات مخرب استرس اکسیداتیو ناشی از METH را تعدیل کند.

نتیجه‌گیری

احتمالاً تزریق METH می‌تواند با افزایش $CDK5$ ، $\alpha\text{-syn}$ ، $p\text{-Tau}$ ، Tau ، APP ، $GSK\text{-}3\beta$ باعث ایجاد اختلال در فعالیت نورونی شود. بنابراین افراد درگیر در این شکل از اعتیاد می‌توانند برای جلوگیری از تخریب بیشتر نورونی و کاهش عوارض ماده مخدر (شیشه) بر بافت هیپوکامپ و بیماری آلزایمر از تمرینات تناوبی شدید استفاده کنند. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد تمرین HIT باعث بهبود نورون‌ها ناحیه هیپوکامپ شده است. علاوه بر این، استفاده از ورزش به‌عنوان یک مداخله درمانی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد که می‌تواند دستورالعمل‌های دقیقی (به عنوان

References:

1-Uhlmann S, Debeck K, Simo A, Kerr T, Montaner JS, Wood E. *Crystal Methamphetamine Initiation among Street-Involved Youth*. Am J Drug Alcohol Abuse 2014; 40(1): 31-6.

2-Gabbouj S, Ryhänen S, Marttinen M, Wittrahm R, Takalo M, Kemppainen S, et al. *Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain-Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway*. Front Neurosci 2019; 13: 629.

- 3-Paneka WJ, Procyshyn RM, Lecomte T, MacEwan GW, Flynn SW, Honer WG, et al. *Methamphetamine Use: A Comprehensive Review of Molecular, Preclinical and Clinical Findings*. Drug Alcohol Depend 2013; 129(3): 167-79.
- 4-Cadet JL, Krasnova IN. *Molecular Bases of Methamphetamine-Induced Neurodegeneration*. Int Rev Neurobiol 2009; 88: 101-19.
- 5-Kuhn DM, Francescutti-Verbeem DM, Thomas DM. *Dopamine Quinones Activate Microglia and Induce a Neurotoxic Gene Expression Profile: Relationship to Methamphetamine-Induced Nerve Ending Damage*. Ann N Y Acad Sci 2006; 1074: 31-41.
- 6-Nordberg J, Arnér ES. *Reactive Oxygen Species, Antioxidants, and the Mammalian Thioredoxin System*. Free Radic Biol Med 2001; 31(11): 1287-312.
- 7-Oruç EÖ, Usta D. *Evaluation of Oxidative Stress Responses and Neurotoxicity Potential of Diazinon in Different Tissues of Cyprinus Carpio*. Environ Toxicol Pharmacol 2007; 23(1): 48-55.
- 8-Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. *Dementia with Lewy Bodies: An Update and Outlook*. Mol Neurodegener 2019; 14(1): 5.
- 9-Barrett PJ, Timothy Greenamyre J. *Post-Translational Modification of A-Synuclein in Parkinson's Disease*. Brain Res 2015; 1628(Pt B): 247-53.
- 10-Zhang QS, Heng Y, Yuan YH, Chen NH. *Pathological A-Synuclein Exacerbates the Progression of Parkinson's Disease through Microglial Activation*. Toxicol Lett 2017; 265: 30-7.
- 11-Sanchez-Guajardo V, Tentillier N, Romero-Ramos M. *The Relation between A-Synuclein and Microglia in Parkinson's Disease: Recent Developments*. Neuroscience 2015; 302: 47-58.
- 12-Chen L, Zhou L, Yu P, Fang F, Jiang L, Fei J, et al. *Methamphetamine Exposure Upregulates the Amyloid Precursor Protein and Hyperphosphorylated Tau Expression: The Roles of Insulin Signaling in SH-SY5Y Cell Line*. J Toxicol Sci 2019; 44(7): 493-503.
- 13-Shieh JC, Huang PT, Lin YF. *Alzheimer's disease and Diabetes: Insulin Signaling as the Bridge Linking Two Pathologies*. Mol Neurobiol 2020; 57(4): 1966-77.
- 14-Ding J, Hu S, Meng Y, Li C, Huang J, He Y, et al. *Alpha-Synuclein Deficiency Ameliorates Chronic Methamphetamine Induced Neurodegeneration in Mice*. Toxicology 2020; 438: 152461.
- 15-Koo JH, Cho JY. *Treadmill Exercise Attenuates A-Synuclein Levels by Promoting Mitochondrial Function and Autophagy Possibly Via SIRT1 in the Chronic MPTP/P-Induced Mouse Model of Parkinson's Disease*. Neurotox Res 2017; 32(3): 473-486.
- 16-Minakaki G, Canneva F, Chevessier F, Bode F, Menges S, Timotius IK, et al. *Treadmill Exercise Intervention Improves Gait and Postural Control in Alpha-Synuclein Mouse Models without Inducing Cerebral Autophagy*. Behav Brain Res 2019; 363: 199-215.
- 17-Shafiei A, Haghghi AH, Askari R, Keyhani A, Nabavizadeh MS, Asadi-Shekaari M. *Effects of Moderate-Intensity Interval Training on Gene Expression and Antioxidant Status in the Hippocampus of Methamphetamine-Dependent Rats*. Neurotoxicity Research 2022; 40(5): 1455-63.
- 18-Khalafi M, Shabkhiz F, Azali Alamdari K, Bakhtiyari A. *Irisin Response to Two Types of Exercise Training in Type 2 Diabetic Male Rats*. AMUJ 2016; 19(111): 37-45.
- 19-Ru Q, Tian X, Xiong Q, Xu C, Chen L, Wu Y. *Krill Oil Alleviated Methamphetamine-Induced Memory Impairment Via the MAPK Signaling Pathway and*

- Dopaminergic Synapse Pathway*. Front Pharmacol 2021; 12: 756822.
- 20- Izawa J, Yamanashi K, Asakura T, Misu Y, Goshima Y. *Differential Effects of Methamphetamine and Cocaine on Behavior and Extracellular Levels of Dopamine and 3, 4-Dihydroxyphenylalanine in the Nucleus Accumbens of Conscious Rats*. Eur J Pharmacol 2006; 549(1-3): 84-90.
- 21- Shafahi M, Vaezi G, Shajiee H, Sharafi S, Khaksari M. *Effects of Crocin on Learning, Spatial Memory Impairment and Necrosis Cells Death in Rats Hippocampus Area in Methamphetamine Induced Neurotoxicity*. Journal of Knowledge & Health 2019; 14(1): 12-21.
- 22- Wang X, Becker K, Levine N, Zhang M, Lieberman AP, Moore DJ, et al. *Pathogenic Alpha-Synuclein Aggregates Preferentially Bind to Mitochondria and Affect Cellular Respiration*. Acta Neuropathol Commun 2019; 7: 41.
- 23- Peric A, Annaert W. *Early Etiology of Alzheimer's Disease: Tipping the Balance Toward Autophagy or Endosomal Dysfunction?* Acta Neuropathol 2015; 129(3): 363-81.
- 24- Valian N, Ahmadiani A, Dargahi L. *Increasing Methamphetamine Doses Inhibit Glycogen Synthase Kinase 3 β Activity by Stimulating the Insulin Signaling Pathway in Substantia Nigra*. J Cell Biochem 2018; 119(10): 8522-30.
- 25- Abramov E, Dolev I, Fogel H, Ciccotosto GD, Ruff E, Slutsky I. *Amyloid-B as a Positive Endogenous Regulator of Release Probability at Hippocampal Synapses*. Nat Neurosci 2009; 12(12): 1567-76.
- 26- Hayati M, Zarghoshi J, Dabirifar G, Yousefi M, Omid M. *The Effect of Different Training Periods on Beta-Amyloid 42 Index in Hippocampus of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats*. Sport Physiology & Management Investigations 2021; 13(3): 127-37.
- 27- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. *Aerobic Exercise Improves Cognition for Older Adults with Glucose Intolerance, a Risk Factor for Alzheimer's Disease*. J Alzheimers Dis 2010; 22(2): 569-79.
- 28- Cotman CW, Berchtold NC. *Exercise: A Behavioral Intervention to Enhance Brain Health and Plasticity*. Trends Neurosci 2002; 25(6): 295-301.
- 29- Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. *Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus*. J Neurosci 2001; 21(5): 1628-34.
- 30- Somkuwar SS, Staples MC, Fannon MJ, Ghofranian A, Mandyam CD. *Evaluating Exercise as a Therapeutic Intervention for Methamphetamine Addiction-Like Behavior*. Brain Plast 2015; 1(1): 63-81.
- 31- Hamakawa M, Ishida A, Tamakoshi K, Shimada H, Nakashima H, Noguchi T, et al. *Repeated Short-Term Daily Exercise Ameliorates Oxidative Cerebral Damage and the Resultant Motor Dysfunction after Transient Ischemia in Rats*. J Clin Biochem Nutr 2013; 53(1): 8-14.
- 32- Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, Kaneko T, Tahara S, Goto S, et al. *The Effects of Moderate-, Strenuous-And Over-Training on Oxidative Stress Markers, DNA Repair, and Memory, in Rat Brain*. Neurochem Int 2005; 46(8): 635-40.
- 33- Camiletti-Moirón D, Aparicio VA, Aranda P, Radak Z. *Does Exercise Reduce Brain Oxidative Stress? A Systematic Review*. Scand J Med Sci Sports 2013; 23(4): e202-12.

Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training on Tissue Changes and Gene Expression of APP and Tau Indices in the Hippocampus of Rats Addicted to Methamphetamine

Mina Bahrami¹, Amir Hossein Haghghi², Majid Asadi-Shekaari³, Hadi Shahrabadi⁴, Ahad Shafiei^{*5}

Original Article

Introduction: The use of methamphetamine (METH) can cause neurotoxicity. The purpose of this research was to investigate the effect of high intensity interval training on tissue changes and gene expression of neurodegeneration indicators in the hippocampal tissue of methamphetamine-dependent rats.

Methods: In this experimental research, 32 male rats were divided into four equal groups of saline, primary methamphetamine (METH-1), methamphetamine+training (METH+HIT) and secondary methamphetamine (METH-2). METH was injected at the dose of 5 mg/kg body weight for 21 days. The exercise program (5 sessions per week) included interval training (4 sets of 2 minutes with high intensity and 2 to 4 minutes of active rest between sets) on a treadmill. At the end of the injection and training period, the hippocampus tissue of the rats was extracted to evaluate the pathological changes and gene expression of related indicators. Data were analyzed using one-way ANOVA test at the significance level of ($P \geq 0.05$) by GraphPad software.

Results: The results of gene expression in the hippocampal tissue showed that along with METH injection, the expression of α -syn, GSK-3 β , CDK5, APP, Tau and p-Tau indicators increased significantly; nevertheless the exercises (HIT) decreased the expression of the genes of the current research. Pathological studies showed that METH injection caused a significant increase in the destruction of neurons in the CA1 region of the hippocampus, and performing intense intermittent exercise had significantly reduced the destruction of neurons.

Conclusion: Methamphetamine has caused intoxication and neurodegeneration, and HIT training has been able to improve these conditions to some extent. More research is needed in this field to reach general conclusions.

Keywords: HIIT, Methamphetamine, APP, Tau and neurodegeneration.

Citation: Bahrami Mina, Haghghi Amir Hossein, Asadi-Shekaari Majid, Shahrabadi Hadi, Shafiei Ahad. **Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training on Tissue Changes and Gene Expression of APP and Tau Indices in the Hippocampus of Rats Addicted to Methamphetamine.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2023; 31(10): 7117-28.

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Exercise Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

²Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

³Neuroscience Research Center, Neuropharmacology Institute, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

⁴Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

⁵Department of Physical Education and Sports Sciences, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

*Corresponding author: Tel: 09107839143, email: Ahad.shafie312@yahoo.com