

بررسی هیستوپاتولوژی کلیه در موش های صحرائی دریافت کننده متامفتامین همزمان با مصرف بربرین هیدروکلراید و فعالیت هوازی

دانیال نقی پور^۱، عارف آرمین فر^۱، زهرا صحرانشین سامانی^۱، لیدا سپانلو^۱، حسام‌الدین بابایی^۱،
محمدحسین حسنی^۲، بهروز یحیایی^{۳*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: با اهتمام به گستردگی سوءمصرف متامفتامین و تظاهرات مخرب آن و اهمیت فیزیولوژیک اندام کلیه در هموستاز بدن بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را به انجام برسانیم.

روش بررسی: چهل سر موش صحرائی بصورت تصادفی به پنج گروه مساوی کنترل، متامفتامین، متامفتامین با ورزش، متامفتامین با بربرین هیدروکلراید، متامفتامین با ورزش و بربرین هیدروکلراید تقسیم شدند. القاء متامفتامین به صورت داخل صفاقی mg/kg ۱۵ به مدت ۴ روز هر ۱۲ ساعت و بربرین هیدروکلراید mg/kg ۱۰۰ درون صفاقی به مدت ۴ هفته روزانه بوده است. تمرین هوازی به صورت دویدن روی تردمیل جوندگان به مدت ۸ هفته با شدت فراینده انجام شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تمرین و دریافت بربرین هیدروکلراید، بعد از وزن‌کشی، بر اساس دستورالعمل‌های کمیته اخلاق، بافت کلیه استخراج و با میکروسکوپ نوری ارزیابی شد.

نتایج: در گروه متامفتامین کوچک شدگی قطر گلومرول، پرخونی و بی‌نظمی بافتی رخ داده و سلول‌های لوله پیچیده نزدیک و دور تحلیل داشتند. در گروه متامفتامین با ورزش کوچک شدگی قطر در برخی گلومرول‌ها رویت و تغییرات پرخونی و افزایش قطر عروق وجود داشت. در گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید کوچک شدگی گلومرولی و افزایش فضای ادراری دیده شد. در گروه متامفتامین، ورزش و بربرین هیدروکلراید تعداد و اندازه گلومرول‌ها و فواصل بین آن‌ها طبیعی و بدون بی‌نظمی بود.

نتیجه‌گیری: این بررسی نشان داد ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید هر دو می‌توانند اثرات مخرب هیستوپاتولوژیک ناشی از متامفتامین بر کلیه را کاهش دهند و لذا به نظر می‌رسد چنانچه همزمان استفاده شوند، بتواند اثرات محافظتی بهتری ایجاد نماید.

واژه‌های کلیدی: متامفتامین، هیستوپاتولوژی، کلیه، بربرین هیدروکلراید، ورزش هوازی

ارجاع: نقی پور دانیال، آرمین فر عارف، صحرانشین سامانی زهرا، سپانلو لیدا، بابایی حسام‌الدین، حسنی محمدحسین، یحیایی بهروز. بررسی هیستوپاتولوژی کلیه در موش های صحرائی دریافت کننده متامفتامین همزمان با مصرف بربرین هیدروکلراید و فعالیت هوازی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱۰): ۶۵-۸۳۵۵.

۱- گروه پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

۲- گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

۳- گروه پزشکی، مرکز تحقیقات نانوذرات بیولوژیک در پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۳۳۲۳۹۰۰۷۷، پست الکترونیکی: behroozyahyaei@yahoo.com، صندوق پستی: ۳۶۱۹۹۴۳۱۸۹

مقدمه

متامفتامین که با نام‌های متیل‌آمفتامین و دزوکسی‌افدرین نیز شناخته می‌شود، یک محرک روانی قوی و اعتیادآور از مشتقات گروه فنتیل‌آمین و آمفتامین است (۱). امروزه متامفتامین که دومین ماده مخدر غیرقانونی پرمصرف در جهان است، مورد سوء استفاده گسترده‌ای قرار می‌گیرد، لذا مصرف متامفتامین به علت پیامدهای زیان‌بار آن از جمله افزایش جرم و جنایت، هزینه درمان، عوارض روانپزشکی و اقتصادی به عنوان یک معضل اجتماعی در ابعاد جهانی شناخته می‌شود (۳، ۲). هم‌چنین براساس گزارش‌ها در مورد افزایش احتمالی مصرف متامفتامین در آینده، علی‌رغم افزایش دو برابری مرگ و میر مرتبط با مصرف آن در دهه گذشته (۴،۱) بررسی این ماده و آسیب‌های ناشی از آن بر بافت‌های بدن ضروری به نظر می‌رسد (۵). اثرات اصلی متامفتامین به دلیل تحریک ترشح کاتکول‌آمین‌هایی مانند سروتونین، نوراپی‌نفرین و به‌ویژه دوپامین از پایانه‌های عصبی و جلوگیری از جذب مجدد انتقال دهنده‌های عصبی و ایجاد حالت هیپراآدرنژیک است (۶). بنابراین مواردی مانند برانگیختگی، خلق مثبت و بهبود در حوزه‌های شناختی مانند توجه، هماهنگی روانی حرکتی، افزایش اعتماد به نفس و بهبود قدرت جنسی که در مصرف دوزهای پایین متامفتامین بروز می‌کنند، منجر به تمایل بیشتر به ادامه مصرف می‌شوند، اگرچه در مصرف دوزهای پایین احتمال بروز عوارض جانبی مانند ریسک‌پذیری و رفتار خشونت‌آمیز نیز وجود دارد (۷،۸). مصرف متامفتامین در دوزهای بالاتر و یا به‌صورت مکرر می‌تواند منجر به روان‌پریشی یا آشکار شدن اختلالات روانپزشکی زمینه‌ای شود (۸، ۱). هم‌چنین احتمال ایجاد عوارض جانبی سیستمیک مانند هیپرترمی، رابدومیولیز و نارسایی‌های قلبی-عروقی، گوارشی، کبدی و ادراری تناسلی در سوء مصرف آن وجود دارد (۸،۳). همانطور که گفته شد متامفتامین می‌تواند اثرات مضر بر بسیاری از سیستم‌های بدن از جمله کلیه‌ها داشته باشد. کلیه‌ها اندام‌های دفعی پرعروقی هستند که در خلف صفاق قرار دارند و

به حفظ هموستاز، حذف سموم و مواد زائد متابولیک از خون کمک می‌کنند. مصرف زیاد اکسیژن در کلیه‌ها و جریان خون بالا به آن‌ها باعث می‌شود بیشتر در معرض غلظت بالای مواد شیمیایی موجود در گردش خون قرار بگیرند (۹). هم‌چنین دفع مواد زائد متابولیکی که یکی از وظایف اصلی کلیه‌ها می‌باشد، از طریق یکی از دو مسیر فیلتراسیون گلوبروولی یا ترشح توبولار انجام می‌شود. در هر کدام از این دو مسیر لوله‌ها و بافت بینابینی اطراف آن‌ها در معرض مواد سمی قرار می‌گیرند (۱۰). دلیل استفاده از دو فاکتور اثرات ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید در پژوهش حال حاضر، بررسی نتایج حاصل از مطالعاتی است که به چگونگی اثرات مثبت بافتی ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید پرداخته اند که در ذیل به تفصیل ذکر شده اند: ورزش هوازی (Aerobic exercise) فعالیت است که در آن عضلات بزرگ بدن برای مدت زمان طولانی به صورت ریتمیک حرکت می‌کنند (۱۱). ورزش هوازی با بهبود عملکرد اسکلتی-عضلانی، سلامت قلبی-تنفسی، متابولیک، خواب، مدیریت درد و موارد دیگر، یک ابزار بالینی اولیه غیردارویی برای پیشگیری از بسیاری از بیماری‌هایی است که فیزیوپاتولوژی آن‌ها با فعال شدن حاد یا تقویت سیستم ایمنی مرتبط است (۱۲). به‌طور کلی ورزش مکرر با شدت متوسط، پاسخ عملکرد ایمنی را افزایش می‌دهد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را تقویت می‌کند. هم‌چنین استرس اکسیداتیو را کاهش و بازده تولید انرژی را افزایش داده و در نتیجه بروز بیماری‌های التهابی را کاهش می‌دهد (۱۲). بربرین هیدروکلراید (BBR) یک محصول طبیعی آلکالوئید ایزوکینولین، عمدتاً از *Coptis chinensis* و سایر گیاهان *Berberis* منشا گرفته است. بربرین دارای فعالیت‌های زیستی مختلفی از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، تنظیم کننده سیستم ایمنی و فعالیت‌های ضد میکروبی است (۱۳). علاوه بر این، بربرین از نظر بالینی در درمان اسهال، اختلالات متابولیک، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع ۲، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کلسترول بالا، چربی خون و بیماری کبد چرب غیر الکلی مورد آزمایش قرار گرفته است و به‌طور کلی در

شرایط مناسب با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد نگهداری شده‌اند. به‌طور کلی شرایط نگهداری برای تمامی موش‌های صحرایی در مدت زمان انجام پژوهش یکسان لحاظ شده است. نمونه آماری این تحقیق، به روش نمونه‌گیری انتخابی هدفدار با توجه به شرایط وزنی و محدوده سنی حدود ۲ ماه انجام شد. در ادامه با توجه به وزن، حیوانات به‌صورت کاملاً تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی کنترل سالم، دریافت متامفتامین، متامفتامین همراه با فعالیت هوازی، متامفتامین همراه با بربرین هیدروکلراید، متامفتامین همراه با فعالیت هوازی و بربرین هیدروکلراید تقسیم‌بندی شدند. القاء متامفتامین به صورت درون صفاقی به‌میزان ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ روز و هر ۱۲ ساعت به موش‌های صحرایی انجام گرفت. بربرین هیدروکلراید نیز به‌میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی به مدت ۴ هفته و هر روزه به گروه‌های دریافت کننده تزریق شد. پروتکل تمرین هوازی که به‌صورت تمرین روی تردمیل مخصوص جواندگان انجام شد، شامل یک برنامه دویدن ۸ هفته‌ای با شدت فزاینده بوده که کل زمان اجرای تمرین از ۱۵ دقیقه به ۵۰ دقیقه افزایش یافته است. در تمرین مذکور حداکثر سرعت روزانه از ۱۲ سانتی‌متر بر ثانیه به ۵۴ سانتی‌متر بر ثانیه افزایش و در هفته چهارم شیب ۵ درصد در نظر گرفته شده است. در ادامه ۲۴ ساعت پس از پایان دوره و دریافت بربرین هیدروکلراید، بر اساس دستورالعمل‌های کمیته اخلاق، حیوانات آزمایشگاهی با دریافت داروی کتامین به میزان ۷۰ mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg، به منظور ایجاد بیهوشی و بی‌دردی به‌صورت درون صفاقی، بیهوش شدند. بافت مورد مطالعه، که کلیه بود، استخراج شد و نمونه‌های جداشده از تمامی موش‌های صحرایی بلافاصله جهت تثبیت بافت درون ظرف حاوی محلول فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و بعد از ۲۴ ساعت جهت آماده‌سازی بر روی نمونه‌ها به ترتیب پس از ثبوت تکنیک‌های شفاف‌سازی، آب‌گیری، قالب‌گیری و رنگ‌آمیزی صورت گرفت. در نهایت نمونه‌ها توسط رنگ همتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ

دوزهای بالینی مورد استفاده، بدون هیچ‌گونه فعالیت سیتوتوکسیک، ژنوتوکسیک یا میوتوژنیک، موثر و ایمن در نظر گرفته می‌شود (۱۴). باور بر این است که بربرین نقش ضدالتهابی دارد که این مهم عمده‌تاً متمرکز بر روی ماکروفاژها و تنظیم مسیرهای سیگنالینگ التهابی، شامل مسیر فاکتور هسته‌ای (NF- κ B) و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-6، IL-1 β و IFN- γ است (۱۵). طبق بررسی‌های انجام شده، مطالعاتی که به بررسی اثرات متامفتامین بر بافت کلیه پرداخته باشند محدود بوده است و مطالعه مورفومتریکی بافت کلیه پس از مصرف متامفتامین نیازمند مطالعات گسترده‌تری می‌باشد، از این‌رو ضرورت انجام پژوهش‌های این‌چنینی بیش از پیش احساس می‌شود. بنابراین برآن شدیم تا در این پژوهش به اثرات داروی متامفتامین همزمان با مصرف بربرین هیدروکلراید و فعالیت ورزشی هوازی بر بافت کلیه موش‌های صحرایی بپردازیم.

روش بررسی

این پژوهش از نوع آزمایش تجربی و تصادفی است. معیار ورود به مطالعه محدوده وزنی و سلامت موش و معیار خروج مرگ حیوان بوده است و با توجه به بررسی مطالعات انجام شده میزان شیوع استفاده از متامفتامین در جنس مونث بیش‌تر بوده است، از این‌رو در این مطالعه از موش‌های صحرایی ویستار جنس ماده استفاده شده است. در این مطالعه ابتدا ۴۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با دامنه وزنی ۱۴۰ تا ۱۶۰ گرم از انستیتو پاستور، خریداری و به مدت یک هفته در سالن قرنطینه آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود جهت تطبیق و عادت و حذف عوامل تاثیرگذار محیطی در قفس‌های فلزی مجزا به ابعاد ۳۵×۳۰×۱۵ سانتی‌متر نگهداری شدند. موش‌های صحرایی در شرایط یکسان تغذیه شدند. برای تغذیه حیوانات از غذای مخصوص موش (از شرکت خوراک دام پارس تهران) استفاده شد و آب لوله‌کشی شاهرود توسط شیشه‌های آب خوری در اختیارشان قرار گرفت. موش‌های صحرایی در قفس‌های مجزا و

گروه متامفتامین: همانطور که در تصاویر C و D مشاهده می شود، در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین در بافت کلیه مشخصات گلومرول ها نشان دهنده تغییراتی بوده که شامل کوچک شدگی قطر، پرخونی، اندازه های متفاوت و فواصل نامنظم می باشد و همچنین فضای ادراری نیز بزرگ شده و اندازه غیرطبیعی را نشان می دهد. در کپسول بومن سلول های مزانشیمی با هسته های کوچک و با فواصل نامنظم دیده می شود. لوله های پیچیده پروگزیمال با لومن نامشخص و سلول های تحلیل رفته همراه است و لوله های پیچیده دیستال نیز سلول های اندک و کوتاه داشته و هسته های تیره و سیتوپلاسم پررنگ در آن ها مشهود است. در برخی نواحی بافتی و بین لوله های و همچنین فضای داخل گلومرولی پرخونی و اتساع عروقی مشاهده می شود (تصاویر C و D).

گروه متامفتامین و ورزش: همانطور که در تصاویر E و F مشاهده می گردد، در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین و تمرینات ورزشی در بافت کلیه اندکی تغییرات سلولی و ساختاری وجود دارد به طوری که در برخی از گلومرول ها اندکی کاهش قطر و جمع شدگی دیده می شود و متعاقباً فضای ادراری در این گلومرول ها افزایش پیدا کرده است. کپسول بومن دارای سلول های پهن و کشیده و هسته های طبیعی می باشد. لوله های پیچیده پروگزیمال اندکی تغییر رنگ سیتوپلاسم و هسته را نشان داده و لوله های پیچیده دیستال نیز دارای لومن بزرگ و سیتوپلاسم نامتعارف می باشند. همچنان اندکی پرخونی در فضای داخل گلومرول و فضای بین بافتی مشهود است (تصاویر E و F).

گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید: همانطور که در تصاویر G و H مشاهده می گردد، در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین و بربرین هیدروکلراید در بافت کلیه اندکی تغییرات از جمله کوچک شدگی گلومرولی همراه با فشردگی مویرگی و افزایش فضای ادراری دیده می شود. کپسول بومن دارای سلول های کشیده با هسته های تیره و سیتوپلاسم منظم می باشد. لوله های پیچیده پروگزیمال و لوله های پیچیده دیستال دارای سلول های طبیعی با هسته های

نوری با بزرگنمایی های ۴۰ و ۱۰۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه پس از جمع آوری آزمایشگاهی میدانی به صورت کیفی و رتبه ای با استفاده از میکروسکوپ نوری Olympus CX 21 مورد آنالیز قرار گرفت.

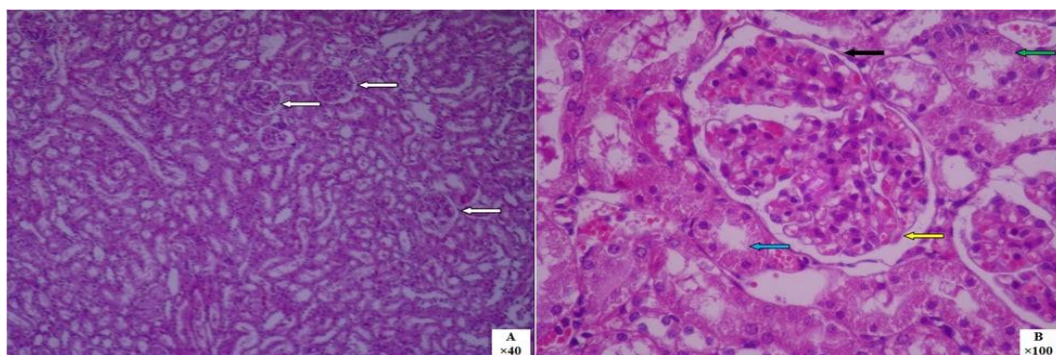
نتایج

نتایج بافت شناسی به دست آمده از نمونه های بافت کلیه:
گروه کنترل: همان طور که در تصاویر A و B رویت می شود، در مقاطع تهیه شده از گروه کنترل در بافت کلیه تمامی ویژگی های ساختاری و بافتی قابل رویت در نواحی قشری و مرکزی طبیعی بوده و نظم و انسجام بافتی برقرار است و تغییری در هیچ ناحیه وجود ندارد. در بخش قشری تعداد و اندازه گلومرول ها مناسب است و گلومرول ها دارای قطر و شکل یکسان همراه با سلول های طبیعی قابل گزارش می باشند. در اطراف هر گلومرول ساختار محافظی به نام کپسول بومن دیده می شود که از سلول های سنگفرشی ساده همراه با هسته های تیره و کشیده و سیتوپلاسم یکنواخت تشکیل شده است. در ناحیه زیر کپسول بومن، فضایی به نام فضای ادراری وجود دارد که ترشحات را دریافت می کند و این فضا در گلومرول ها به صورت یکنواخت و با اندازه مناسب رویت می شود. لوله های مختلف موجود در ناحیه قشری و مرکزی کلیه همگی دارای لومن و دیواره سلولی طبیعی هستند و تغییر خاصی در آن ها مشاهده نمی شود. لوله های پیچیده پروگزیمال دارای سلول های اندک و بزرگی بوده و با هسته های روشن و بزرگ در میانه سلول وجود دارد و سیتوپلاسم پررنگ سلول ها مشهود است و فضای لومن کوچک دیده می شود. لوله های پیچیده دیستال نیز دارای سلول های بیشتر و کوتاه همراه با فضای لومن بزرگ در مقاطع عرضی دیده می شوند. در قسمت مرکزی نیز لوله های جمع کننده ادراری و اجزای مربوط به قوس هنله به صورت سالم همراه با سلول های روشن و هسته های گرد و مشخص دیده شده و اثری از تغییرات سلولی و بافتی وجود ندارد (تصاویر A و B).

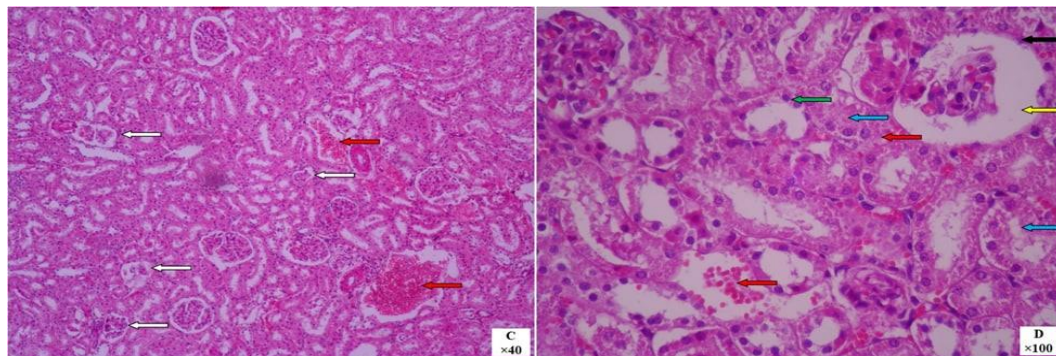
بوده و متعاقب آن فضای ادراری نیز با اندازه‌های طبیعی و مشخص و یکنواخت قابل مشاهده می‌باشد. کپسول بومن با سلول‌های کشیده و هسته‌های تیره و منظم دیده می‌شود. لوله‌های پیچیده پروگزیمال با مشخصات طبیعی و لوله‌های پیچیده دیستال دارای اندکی تغییر سلولی و کاهش سیتوپلاسم می‌باشند. همچنان اندکی اتساع عروقی و تجمع خونی در بافت مشهود است (تصاویر I و J).

مشخص بوده و اندکی تغییرات فضای لومن مشاهده می‌شود. همچنین اندکی پرخونی در برخی نواحی بافتی و داخل گلومرولی گزارش می‌گردد (تصاویر G و H).

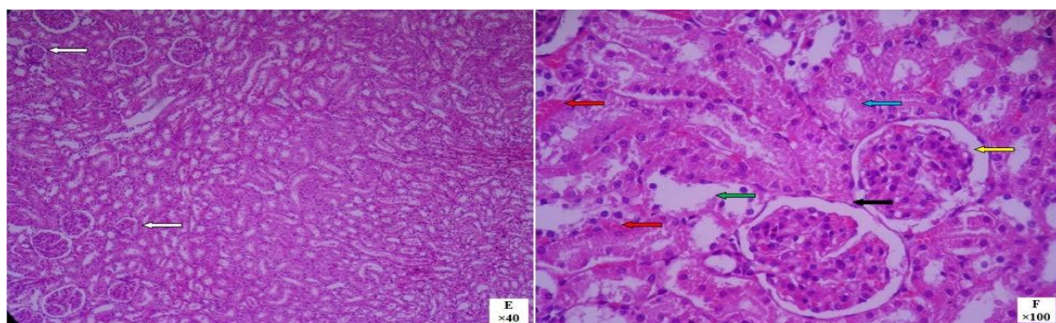
گروه متامفتامین و ورزش و بربرین هیدروکلراید: همانطور که در تصاویر I و J مشاهده می‌کنید در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین و تمرینات ورزشی و بربرین هیدروکلراید در بافت کلیه و ناحیه قشری تعداد و اندازه گلومرول‌ها و فواصل بین آن‌ها طبیعی و بدون تغییر و بی‌نظمی



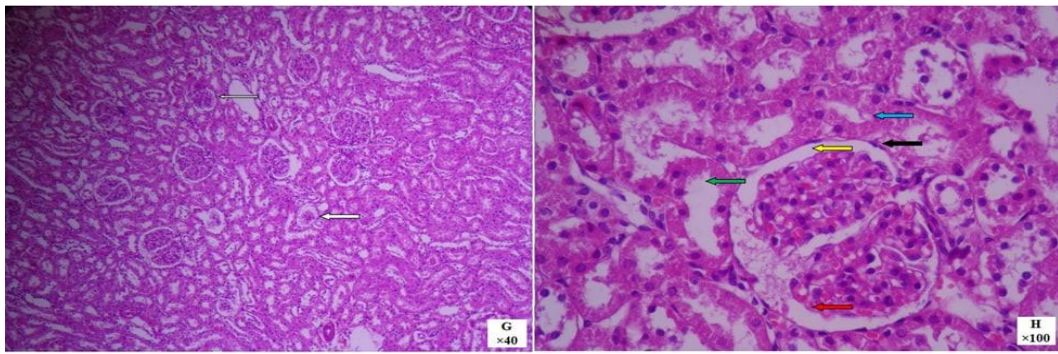
شکل A و B: مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $40\times$ و $100\times$)



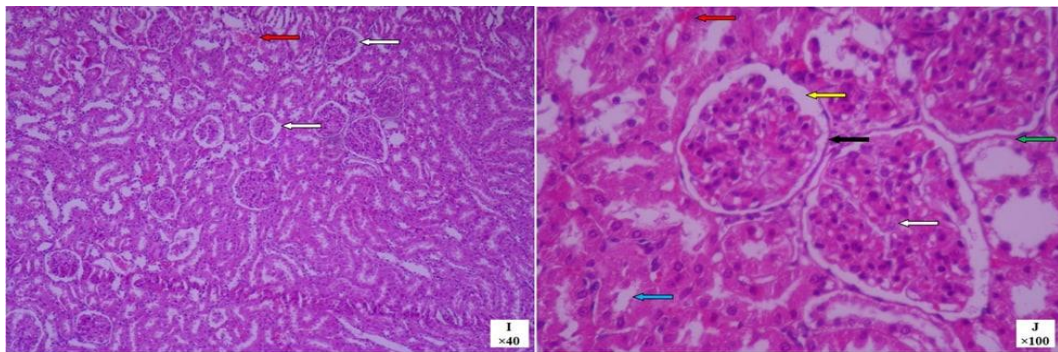
شکل C و D: مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه متامفتامین. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $40\times$ و $100\times$)



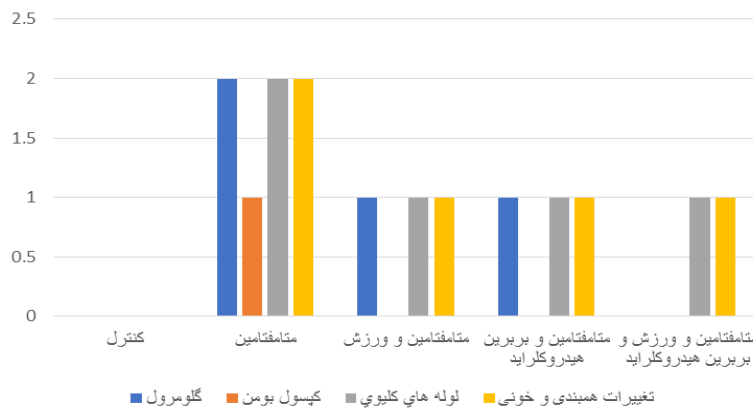
شکل E و F: مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه متامفتامین و ورزش. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $40\times$ و $100\times$)



شکل G و H: مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرائی گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین ۴۰× و ۱۰۰×)



شکل I و J: مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرائی گروه متامفتامین و ورزش و بربرین هیدروکلراید. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین ۴۰× و ۱۰۰×) راهنمای تصاویر: فلش سفید: گلومرول‌ها، فلش زرد: فضای ادراری، فلش سیاه: کپسول بومن، فلش آبی: لوله پیچیده پروگزیمال، فلش سبز: لوله پیچیده دیستال، فلش قرمز: اتساع عروقی و پرخونی



نمودار ۱: تفکیک و درجه‌بندی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت کلیه

در نتایج پژوهشی که توسط Azizi و همکاران در سال ۲۰۲۳ با هدف بررسی اثرات نامطلوب متامفتامین بر اندام‌های حیاتی موش‌های صحرائی نر انجام شد ذکر شده است. در این مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژیک متامفتامین روی کلیه به صورت آتروفی، گلومرولی، اتساع فضای ادراری کپسول بومن، دژنراسیون واکونلار،

بحث

نتایج پژوهش حال حاضر نشان داد که در گروه دریافت کننده متامفتامین گلومرول‌ها دچار کوچک‌شدگی قطر، پرخونی و بی‌نظمی شدند، فضای ادراری بزرگ شده و لوله پیچیده نزدیک و دور سلول‌های تحلیل رفته دارند. این تغییرات مشابه تغییراتی است که

سیتوکین‌های التهابی در پلاسما و هیپوکامپ و ایجاد فرآیندهای التهابی و آسیب بافتی است، را کاهش داد. ورزش سطوح سیتوکین‌های التهابی ناشی از متامفتامین را به غلظت در گروه کنترل رساند و متعاقباً باعث کاهش آسیب سلولی شد. اگرچه این پژوهش با تمرکز بر روی بافت عصبی انجام شده است و از این نظر با پژوهش حال حاضر متفاوت است اما از جهت بیان اثرات محافظتی ورزش در برابر فرآیندهای التهابی و آسیب بافتی نتایج آن مطابق نتایج حاصل از گروه مصرف کننده متامفتامین همزمان با اعمال ورزش در پژوهش حال حاضر است که بیان می‌کند ورزش هوایی می‌تواند اثرات مخرب متامفتامین بر روی بافت کلیه را کاهش دهد و این مهم با بهبود وضعیت هیستولوژی و مورفولوژی سلول‌های گلوامرول، توبولار و کپسول بومن و فضای همبند و کاهش اتساع و پرخونی بافت است (۱۸). نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل مولکولی در مطالعه Shahrabadi و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان داد که تمرینات ورزشی شدید و متناوب می‌تواند یک روش غیر دارویی برای کاهش آپوپتوز ناشی از متامفتامین باشد. این پژوهش که با هدف بررسی تغییرات نشانگرهای آپوپتوز قلبی در موش‌های صحرایی وابسته به متامفتامین پس از هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا انجام شد، نشان داد که بیست و یک روز قرار گرفتن در معرض متامفتامین باعث افزایش نشانگرهای آپوپتوز مانند بیان پروتئین مرتبط با آپوپتوز، انتشار عوامل آپوپتوزنیک میتوکندری و تغییرات در گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب موش شد. کاهش آپوپتوز ناشی از تمرینات ورزشی ممکن است مربوط به سرکوب بیان پروتئین پرو آپوپتوز و افزایش بیان پروتئین ضد آپوپتوز و جلوگیری از آزاد شدن پروتئین‌های محرک آپوپتوز از میتوکندری باشد. با وجود این که پژوهش فوق با تمرکز بر روی آپوپتوز بافت قلب انجام شده است اما در نتایج تأیید کننده‌ی اثر حفاظتی ورزش در برابر آسیب‌های ناشی از متامفتامین مطابق با نتایج پژوهش حال حاضر یعنی کاهش آپوپتوز سلول‌های گلوامرولی و توبولار و کپسول بومن است (۱۹). در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت‌کننده متامفتامین و تمرینات ورزشی و بربرین هیدروکلراید در بافت کلیه لوله‌های پیچیده دیستال دارای اندکی تغییر سلولی و

نکروز توبولار، کست هیالن در لومن توبول‌ها، کاهش سلول‌های اپیتلیال و نفریت بینابینی گزارش شد. در مطالعه حال حاضر گرچه در بافت کلیه نفریت مشاهده نشد اما تغییرات ساختاری مشابه همچون آتروفی گلوامرولی، نکروز توبولار و کاهش سلول‌های اپیتلیالی دیده شد (۳). در مقاطع گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید تغییرات اندکی از جمله کوچک‌شدگی گلوامرولی همراه با فشردگی مویرگ و افزایش فضای ادراری دیده شد. لوله‌های پیچیده پروگزیمال و دیستال دارای سلول‌های طبیعی با هسته‌های مشخص بوده و تغییرات اندکی در فضای لومن رویت شد، هم‌چنین اندکی پرخونی در برخی نواحی بافتی ثبت گردید. این موارد اثبات‌کننده کاهش تغییرات بافتی نسبت به گروه دریافت‌کننده متامفتامین به‌تنهایی است. این نتایج به‌دست آمده با تحقیق Alavijeh و همکاران در سال ۲۰۱۹ که در مطالعه خود به بررسی تغییرات بافت‌شناسی مغز پس از تجویز بربرین به موش‌های صحرایی معتاد به متامفتامین پرداخته است، مطابقت دارد. بر اساس این پژوهش بربرین با جلوگیری از افزایش واسطه‌های التهابی اختلالات بافتی را کاهش می‌دهد. این پژوهش هم‌چنین بیان می‌کند آپوپتوز به‌طور قابل‌توجهی در نورون‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی معتاد به متامفتامین که با بربرین درمان شدند، کاهش یافت. علی‌رغم تفاوت در بافت هدف در پژوهش ذکر شده و پژوهش ما این دو مطالعه از نظر اثرات حفاظتی بربرین بر بافت و کاهش تغییرات ناشی از متامفتامین با یکدیگر همسو می‌باشند (۱۶). در باب گروه مصرف کننده متامفتامین هم‌زمان با اعمال ورزش، در مورد چگونگی تأثیر ورزش بر اثرات مخرب متامفتامین طبق مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۲ ورزش از طریق معکوس کردن آسیب‌های مولکولی ناشی از سیستم‌های دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک برای اعتیاد به تمام انواع مواد مخدر مفید است که نتایج مطالعه ما نیز اثبات‌کننده این موضوع می‌باشد (۱۷). هم‌چنین براساس نتایج حاصل از مطالعه Park و همکاران در سال ۲۰۱۶ که با هدف ارزیابی تأثیر ورزش بر نورونز نابجای ناشی از متامفتامین در موش انجام شد، یک رژیم ورزشی ۲ هفته‌ای به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای اثرات قرار گرفتن مزمین در معرض متامفتامین که شامل افزایش سطح

نیز میزان این تغییرات بافتی در تمامی بخش‌ها به نسبت گروه صرفاً مواجهه یافته با متامفتامین کاهش یافته بود. مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین، تمرینات ورزشی و بربرین هیدروکلراید کمترین تغییرات بافتی و مورفولوژیکی را به نسبت سه گروه قبلی داشتند و صرفاً لوله های پیچیده دیستال دارای اندکی تغییر سلولی بودند و اندکی اتساع عروقی و تجمع خونی در بافت کلیه مشهود بود. با توجه به نتایج فوق می‌توان اینگونه استنباط کرد که مواجهه با متامفتامین می‌تواند باعث تغییرات سلول‌های کلیوی گلمرولی و توبولی شود. ورزش و بربرین هیدروکلراید هر دو به تنهایی می‌توانند اثرات مخرب متامفتامین بر روی بافت کلیه را کاهش دهند. اما وقتی این دو فاکتور یعنی ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید با هم لحاظ گردند اثرات محافظتی آنها ملموس تر خواهد بود. بدین ترتیب با توجه به مصرف روزافزون متامفتامین در جوامع مختلف و اثرات مخرب آن بر بافت کلیه بهتر است اقدامات مناسبی جهت کنترل اثرات ناشی از سوء مصرف آن اتخاذ گردد.

ملاحظات اخلاقی

در طول اجرای این طرح تمامی حقوق مرتبط با کار با حیوانات آزمایشگاهی به صورت دقیق و مطابق با چک لیست مربوطه رعایت گردید. هم‌چنین در طول مطالعه کمترین آسیب ممکن و احتمالی متحمل موش‌های صحرایی شد. برای استخراج بافت نیز با استفاده از کتامین و زایلازین بی‌دردی لحاظ گردید. این مطالعه با کد IR.IAU.DAMGHAN.REC.1402.022 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان تصویب شده است.

سپاس‌گزاری

بدین وسیله از حمایت کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود و سایر بزرگوارانی که ما را در این طرح یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

کاهش سیتوپلاسم می‌باشد، هم‌چنین اندکی اتساع عروقی و تجمع خونی در بافت نیز مشهود است. ورزش و بربرین هیدروکلراید هر دو می‌توانند اثرات مخرب متامفتامین بر روی بافت کلیه را با بهبود وضعیت هیستولوژی و مورفولوژی سلول‌های گلمرول، توبولار و کپسول بومن و فضای همبند و کاهش اتساع و پرخونی بافت کاهش دهند اما وقتی این دو فاکتور یعنی ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید با هم لحاظ گردند اثرات محافظتی ملموس تر خواهد بود. این واقعیت که ترکیب بربرین هیدروکلراید و ورزش هوازی منجر به اثرات محافظتی ملموس تر نسبت به سایر گروه‌ها شد، نشان می‌دهد که این دو فاکتور به روش‌های متفاوت و مکمل هم عمل می‌کنند. یافته همسو با پژوهش ما در مطالعه Azizi و همکاران در سال ۲۰۱۹ که تغییر شاخص‌های آپوپتوتیک در بافت کلیه موش‌های دیابتی را پس از شش هفته ورزش و در ترکیب با دوزهای مختلف بربرین مورد بررسی قرار می‌دهد، وجود دارد. نتایج این مطالعه بیان می‌کند که ترکیب ورزش با دوزهای بالاتر بربرین باعث کاهش سطح پروتئین‌های پرو آپوپتوز می‌شود و مسیر آپوپتوز با واسطه میتوکندری را در بافت کلیه موش‌های دیابتی مهار می‌کند. این نتایج با نتایج استخراج شده‌ی پژوهش ما از گروه دریافت کننده متامفتامین، ورزش و بربرین از جمله کاهش آپوپتوز و کاهش تغییرات هیستوپاتولوژی و مورفولوژی سلولی در بافت کلیه مطابقت دارد (۲۰).

نتیجه‌گیری

در پژوهش ما گروه مواجهه یافته با متامفتامین دچار تغییرات هیستوپاتولوژیکی و مورفولوژیکی گردید. به طوری که گلمرولها دچار کوچک شدگی قطر، پرخونی و بی‌نظمی شدند. هم‌چنین فضای ادراری متسع گردیده و لوله پیچیده پروگزیمال لومن نامشخص و سلول‌های تحلیل رفته دارد و لوله پیچیده دیستال نیز سلول‌های تحلیل رفته و اندک دارد. در گروه مواجهه یافته با متامفتامین که تحت ورزش هوازی قرار گرفتند، میزان این تغییرات بافتی در تمامی بخش‌ها به نسبت گروه صرفاً مواجهه یافته با متامفتامین کاهش یافته بود. در مقاطع بافتی گروه مواجهه یافته با متامفتامین و بربرین هیدروکلراید

زهرا صحرانشین و لیدا سپانلو و حسام الدین بابایی در تجزیه تحلیل داده‌ها نقش داشتند. هم‌چنین دکتر بهروز یحیایی، عارف آرمین‌فر، زهرا صحرانشین و لیدا سپانلو در ویرایش و بازبینی نهایی مقاله سهیم بودند.

مشارکت نویسندگان

دکتر بهروز یحیایی و دکتر محمدحسین حسنی در ارائه ایده و انجام تحقیق و نظارت و جمع‌آوری داده‌ها و نوشتن مقاله اولیه، دانیال نقی پور و عارف آرمین‌فر در طراحی ایده،

References:

- 1- Courtney KE, Ray LA. *Methamphetamine: An Update on Epidemiology, Pharmacology, Clinical Phenomenology, and Treatment Literature*. Drug Alcohol Depend 2014; 143: 11-21.
- 2- Stoneberg D, Shukla R, Magness M. *Global Methamphetamine Trends: An Evolving Problem*. International Criminal Justice Review 2017; 28(2): 105756771773010.
- 3- Azizi S, Kheirandish R, Dabiri S, Lakzaee M. *Adverse Effects of Methamphetamine on Vital Organs of Male Rats: Histopathological and Immunohistochemical Investigations*. Iran J Basic Med Sci 2023; 26(5): 549-57.
- 4- Yoosefi Lebni J, Ziapour A, Qorbani M, Baygi F, Mirzaei A, Safari O, et al. *The Consequences of Regular Methamphetamine Use in Tehran: Qualitative Content Analysis*. Subst Abuse Treat Prev Policy 2020; 15(1): 33.
- 5- Han B, Compton WM, Jones CM, Einstein EB, Volkow ND. *Methamphetamine Use, Methamphetamine Use Disorder, and Associated Overdose Deaths among US Adults*. JAMA Psychiatry 2021; 78(12): 1329-42.
- 6- Mokhtari T, Sheikhzadeh A, Hassanzadeh G, Safari M, Sheikhabaehi F, Faghir-Ghanesefat H, et al. *Potential Adverse Effects of Amphetamines on Kidney; A Narrative Review on Current Knowledge*. J Renal INJ Prev 2018; 7(4): 218-23.
- 7- Lewis D, Kenneally M, van denHeuvel C, Byard RW. *Methamphetamine Deaths: Changing Trends and Diagnostic Issues*. Med Sci Law 2021; 61(2): 130-7.
- 8- Cruickshank CC, Dyer KR. *A Review of the Clinical Pharmacology of Methamphetamine*. Addiction 2009; 104(7): 1085-99.
- 9- Radi ZA. *Kidney Pathophysiology, Toxicology, and Drug-Induced Injury in Drug Development*. Int J Toxicol 2019; 38(3): 215-27.
- 10- Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. *The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage*. Int J Mol Sci 2021; 22(11): 6109.
- 11- Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. *World Health Organization 2020 Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*. Br J Sports Med 2020; 54(24): 1451-62.
- 12- Scheffer DDL, Latini A. *Exercise-Induced Immune System Response: Anti-Inflammatory Status on*

- Peripheral and Central Organs*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2020; 1866(10): 165823.
- 13-Tian E, Sharma G, Dai C. *Neuroprotective Properties of Berberine: Molecular Mechanisms and Clinical Implications*. Antioxidants (Basel) 2023; 12(10): 1883.
- 14-Fan D, Liu L, Wu Z, Cao M. *Combating Neurodegenerative Diseases with the Plant Alkaloid Berberine: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential*. Curr Neuropharmacol 2019; 17(6): 563-79.
- 15-Zhang S, Xu P, Zhu Z, Zhou L, Li J, Zhou R, et al. *Acetylation of P65(Lys310) by P300 in Macrophages Mediates Anti-Inflammatory Property of Berberine*. Redox Biol 2023; 62: 102704.
- 16-Alavijeh MM, Vaezi G, Khaksari M, Hojati V. *Berberine Hydrochloride Attenuates Voluntary Methamphetamine Consumption and Anxiety-Like Behaviors Via Modulation of Oxytocin Receptors In Methamphetamine Addicted Rats*. Physiol Behav 2019; 206: 157-65.
- 17-Abdullah M, Huang LC, Lin SH, Yang YK. *Dopaminergic and Glutamatergic Biomarkers Disruption in Addiction and Regulation by Exercise: A Mini Review*. Biomarkers 2022; 27(4): 306-18.
- 18-Park M, Levine H, Toborek M. *Exercise Protects Against Methamphetamine-Induced Aberrant Neurogenesis*. Sci Rep 2016; 6: 34111.
- 19-Shahrabadi H, Haghighi AH, Askari R, Asadi-Shekaari M, Souza DC, Gentil P. *Effect of High-Intensity Interval Training on Cardiac Apoptosis Markers in Methamphetamine-Dependent Rats*. Curr Issues Mol Biol 2022; 44(7): 3030-8.
- 20-Azizi S, Saghebjo M, Mohiti-Ardakani J. *Reducing Effects of Aerobic Exercise Training Combined with Berberine Chloride Supplementation on the Apoptotic Markers of Kidney in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats*. Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies 2019; 6(4): e96483.

Investigation of Kidney Histopathology in Rats Receiving Methamphetamine Simultaneously with Berberine Hydrochloride and Aerobic Exercise

Danial Naghipour¹, Aref Arminfar¹, Zahra Sahraneshin Samani¹, Lida Sepanloo¹, Hessamedin Babaei¹, Mohammad Hossein Hasani², Behrooz Yahyaei^{†2, 3}

Original Article

Introduction: Given the widespread issue of methamphetamine addiction and its damaging effects, coupled with the crucial role of the kidneys in maintaining bodily equilibrium, we chose to undertake this study.

Methods: Forty rats were randomly divided into five equal groups: control, methamphetamine, methamphetamine with exercise, methamphetamine with berberine hydrochloride, and methamphetamine with both exercise and berberine hydrochloride. The administration of methamphetamine at a dose of 15 mg/kg intraperitoneally for a duration of 4 days every 12 hours and berberine hydrochloride 100 mg/kg intraperitoneally for a duration of 4 weeks daily has been conducted. Aerobic exercise was performed in the form of running on a rodent treadmill for 8 weeks with moderate intensity. Twenty-four hours following the final exercise and administration of berberine hydrochloride, kidney tissue was extracted and examined under a light microscope, in accordance with the ethics committee's guidelines.

Results: In the methamphetamine group, the glomerulus diameter decreased, hyperemia and tissue disorganization occurred, and the cells of the proximal and distal convoluted tubules were atrophied. In the methamphetamine group, with exercise, there was a decrease in diameter in some glomeruli and changes in hyperemia and an increase in the diameter of blood vessels. In the group treated with methamphetamine and berberine hydrochloride, there was a noted shrinkage of glomeruli and an increase in urinary space. In the group receiving methamphetamine, exercise, and berberine hydrochloride, the quantity and size of glomeruli as well as the spaces between them, were normal and without irregularities.

Conclusion: This research demonstrated that both aerobic exercise and berberine hydrochloride can mitigate the damaging histopathological impacts of methamphetamine on the kidney, indicating that their simultaneous use may offer enhanced protective benefits. Effect

Keywords: Methamphetamine, Histopathology, Kidney, Berberine hydrochloride, Aerobic exercise.

Citation: Naghipour D, Arminfar A, Sahraneshin Samani Z, Sepanloo L, Babaei H, Hasani M.H, Yahyaei B. **Investigation of Kidney Histopathology in Rats Receiving Methamphetamine Simultaneously with Berberine Hydrochloride and Aerobic Exercise.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 32(10): 8355-65.

¹Department of Medical Sciences, Student Research Committee, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

²Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

³Department of Medical Sciences, Biological Nanoparticles in Medicine Research Center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

*Corresponding author: Tel: 02332390077, email: behroozyahyaei@yahoo.com