

بررسی هیستوپاتولوژی کلیه در موش های صحرایی دریافت کننده متامفتامین همزمان با مصرف بربین هیدروکلرايد و فعالیت هوازی

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

مقاله پژوهشی

مقدمه: با اهتمام به گستردگی سوءصرف 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 صحرایی بصورت تصادفی به پنج گروه مساوی کنترل، متامفتامین، متامفتامین با ورزش، متامفتامین با بربین هیدروکلرايد، متامفتامین با ورزش و بربین هیدروکلرايد تقسیم شدند. القاء متامفتامین به صورت داخل صفاقی mg/kg ۱۵ به مدت ۴ روز هر ۱۲ ساعت و بربین هیدروکلرايد mg/kg ۱۰۰ درون صفاقی به مدت ۴ هفته روزانه بوده است. تمرين هوازی به صورت دویden روی تردمیل جوندگان به مدت ۸ هفته با شدت فراینده انجام شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تمرين و دریافت بربین هیدروکلرايد، بعد از وزن کشی، بر اساس دستورالعمل های کمیته اخلاق، بافت کلیه استخراج و با میکروسکوپ نوری ارزیابی شد.

نتایج: در گروه متامفتامین کوچک شدگی قطر گلومرول، پرخونی و بی نظمی بافتی رخ داده و سلول های لوله پیچیده نزدیک و دور تحلیل داشتند. در گروه متامفتامین با ورزش کوچک شدگی قطر در برخی گلومرول ها رویت و تغییرات پرخونی و افزایش قطر عروق وجود داشت. در گروه متامفتامین و بربین هیدروکلرايد کوچک شدگی گلومرولی و افزایش فضای ادراری دیده شد. در گروه متامفتامین، ورزش و بربین هیدروکلرايد تعداد و اندازه گلومرول ها و فواصل بین آن ها طبیعی و بدون بی نظمی بود.

نتیجه گیری: این بررسی نشان داد ورزش هوازی و بربین هیدروکلرايد هر دو می توانند اثرات مخرب هیستوپاتولوژیک ناشی از متامفتامین بر کلیه را کاهش دهند و لذا به نظر می رسد چنانچه همزمان استفاده شوند، بتوانند اثرات محافظتی بهتری ایجاد نمایند.

واژه های کلیدی: متامفتامین، هیستوپاتولوژی، کلیه، بربین هیدروکلرايد، ورزش هوازی

ارجاع: نقی پور دانیال، آرمین فر عارف، صحرانشین سامانی زهرا، سپانلو لیدا، بابایی حسام الدین، حسنی محمدحسین، یحیایی بهروز. بررسی هیستوپاتولوژی کلیه در موش های صحرایی دریافت کننده متامفتامین همزمان با مصرف بربین هیدروکلرايد و فعالیت هوازی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی بزد ۱۴۰۳ (۳۲): ۶۵-۸۵.

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

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

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

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

مقدمه

به حفظ هموستاز، حذف سموم و مواد زائد متابولیک از خون کمک می کنند. مصرف زیاد اکسیژن در کلیه ها و جریان خون بالا به آن ها باعث می شود بیشتر در معرض غلظت بالای مواد شیمیایی موجود در گردش خون قرار بگیرند (۹). همچنین دفع مواد زائد متابولیکی که یکی از وظایف اصلی کلیه ها می باشد، از طریق یکی از دو مسیر فیلتراسیون گلومرولی یا ترشح توبولار انجام می شود. در هر کدام از این دو مسیر لوله ها و بافت بینابینی اطراف آن ها در معرض مواد سمی قرار می گیرند (۱۰). دلیل استفاده از دو فاکتور اثرات ورزش هوایی و بربین هیدروکلراید در پژوهش حال حاضر، بررسی نتایج حاصل از مطالعاتی است که به چگونگی اثرات مثبت بافتی ورزش هوایی و بربین هیدروکلراید پرداخته اند که در ذیل به تفصیل ذکر شده اند: ورزش هوایی (Aerobic exercise) فعالیتی است که در آن عضلات بزرگ بدن برای مدت زمان طولانی به صورت ریتمیک حرکت می کنند (۱۱). ورزش هوایی 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 بیماری هایی است که فیزیوپاتولوژی آن ها با فعال شدن حاد یا تقویت سیستم ایمنی مرتبط است (۱۲). به طور کلی ورزش مکرر با شدت متوسط، پاسخ عملکرد ایمنی را افزایش می دهد و ظرفیت آنتی اکسیدانی را تقویت می کند. همچنین استرس اکسیداتیو را کاهش و بازده تولید انژری را افزایش داده و در نتیجه بروز بیماری های التهابی را کاهش می دهد (۱۲). بربین هیدروکلراید (BBR) یک محصول طبیعی آلkalوئید ایزو کینولین، عمدها از Coptis Chinensis و سایر گیاهان Berberis منشا گرفته است. بربین دارای فعالیت های زیستی مختلفی از جمله فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، تنظیم کننده سیستم ایمنی و فعالیت های ضد میکروبی است (۱۳). علاوه بر این، بربین از نظر بالینی در درمان اسهال، اختلالات متابولیک، بیماری های قلبی عروقی، دیابت نوع ۲، سندروم تخمدان پلی کیستیک، کلسترول بالا، چربی خون و بیماری کبد چرب غیر الکلی مورد آزمایش قرار گرفته است و به طور کلی در

متامفتامین که با نام های متیل آمفتامین و دزوکسی افرین نیز شناخته می شود، یک محرک روانی قوی و اعتیادآور از مشتقات گروه فنتیل آمین و آمفتامین است (۱). امروزه متامفتامین که دومین ماده مخدر غیرقانونی پرمصرف در جهان است، مورد سوء استفاده گستردگی قرار می گیرد، لذا مصرف متامفتامین به علت پیامدهای زیان بار آن از جمله افزایش جرم و جنایت، هزینه درمان، عوارض روانپزشکی و اقتصادی به عنوان یک معطل اجتماعی در ابعاد جهانی شناخته می شود (۳). همچنین براساس گزارش ها در مورد افزایش احتمالی مصرف متامفتامین در آبنده، علی رغم افزایش دو برابری مرگ و میر مرتبط با مصرف آن در دهه گذشته (۴، ۵) بررسی این ماده و آسیب های ناشی از آن بر بافت های بدن ضروری به نظر مرسد (۵). اثرات اصلی متامفتامین به دلیل تحریک ترشح کاتکول آمین هایی مانند سروتونین، نوراپی نفرین و بهویژه دوپامین از پایانه های عصبی و جلوگیری از جذب مجدد انتقال دهنده های عصبی و ایجاد حالت هیپر آدرنرژیک است (۶). بنابراین مواردی مانند برانگیختگی، خلق مثبت و بهبود در حوزه های شناختی مانند توجه، هماهنگی روانی حرکتی، افزایش اعتماد به نفس و بهبود قدرت جنسی که در مصرف دوز های پایین متامفتامین بروز می کنند، منجر به تمایل بیشتر به ادامه مصرف می شوند، اگرچه در مصرف دوز های پایین احتمال بروز عوارض جانبی مانند ریسک پذیری و رفتار خشونت آمیز نیز وجود دارد (۷، ۸). مصرف متامفتامین در دوز های بالاتر و یا به صورت مکرر می تواند منجر به روان پریشی یا آشکار شدن اختلالات روانپزشکی زمینه ای شود (۸، ۱). همچنین احتمال ایجاد عوارض جانبی سیستمیک مانند هیبرترمی، رابدومیولیز و نارسایی های قلبی - عروقی، گوارشی، کبدی و ادراری تناسلی در سوء مصرف آن وجود دارد (۸، ۳). همانطور که گفته شد متامفتامین می تواند اثرات مضری بر بسیاری از سیستم های بدن از جمله کلیه ها داشته باشد. کلیه ها اندام های دفعی پرععروقی هستند که در خلف صفاق قرار دارند و

شرایط مناسب با درجه حرارت ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۴۰-۶۰ 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، متافتامین همراه با فعالیت هوایی، متامفتامین همراه با بربرین هیدروکلرايد، متافتامین همراه با فعالیت هوایی و بربرین هیدروکلرايد تقسیم‌بندی شدند. القاء متامفتامین به صورت درون صفاقی به میزان ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۴ روز و هر ۱۲ ساعت به موش‌های صحرایی انجام گرفت. بربرین هیدروکلرايد نیز به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی به مدت ۴ هفته و هر روزه به گروه‌های دریافت کننده تزریق شد. پروتکل تمرین هوایی که به‌صورت تمرین روی تردیمیل مخصوص جوندگان انجام شد، شامل یک برنامه دویلن 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 شب ۵ درصد در نظر گرفته شده است. در ادامه ۲۴ ساعت پس از پایان دوره و دریافت بربرین هیدروکلرايد، بر اساس دستورالعمل‌های کمیته اخلاق، حیوانات آزمایشگاهی با دریافت داروی کتابتامین به میزان ۷۰ mg/kg و زایلزین ۱۰ mg/kg، به منظور ایجاد بیهوشی و بی‌دردی به‌صورت درون صفاقی، بیهوش شدن. باft مورد مطالعه، که کلیه بود، استخراج شد و نمونه‌های جدادشده از تمامی موش‌های صحرایی بلافصله جهت ثبیت باft 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 هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و توسط میکروسکوپ

دوزهای بالینی مورد استفاده، بدون هیچ‌گونه فعالیت سیتوتوکسیک، ژنوتوکسیک یا میوتوزنیک، موثر و ایمن در نظر گرفته می‌شود (۱۴). باور بر این است که بربین نقش ضدالتهابی دارد که این مهم عمدتاً متمرکز بر روی ماکروفازها و تنظیم مسیرهای سیگنالینگ التهابی، شامل مسیر فاکتور هسته‌ای (NF-kB) و کاهاش تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6، TNF-α 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 مورفومتریک بافت کلیه پس از مصرف متامفتامین نیازمند مطالعات گستردگری می‌باشد، از این‌رو ضرورت انجام پژوهش‌های این چنینی بیش از پیش احساس می‌شود. بنابراین برآن شدیم تا در این پژوهش به اثرات داروی متامفتامین همزمان با مصرف بربرین هیدروکلرايد و فعالیت ورزشی هوایی 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 شاهroud جهت تطبیق و عادت و حذف عوامل تاثیرگذار محیطی در قفس‌های فلزی مجزا به ابعاد ۳۵×۳۰×۳۰ سانتی‌متر نگهداری شدند. موش‌های صحرایی در شرایط یکسان تغذیه شدند. برای تغذیه حیوانات از غذای مخصوص موش (از شرکت خوارک دام پارس تهران) استفاده شد و آب لوله‌کشی شاهroud 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 گلومرول‌ها نشان دهنده تغییراتی بوده که شامل کوچک شدن قطر، پرخونی، اندازه‌های متفاوت و فواصل نامنظم می‌باشد و همچنین فضای ادراری نیز بزرگ شده و اندازه غیرطبیعی را نشان می‌دهد. در کپسول بومن سلول‌های مزانشیمی با هسته‌های کوچک و با فواصل نامنظم دیده می‌شود. لوله‌های پیچیده پروگزیمال با لومن نامشخص و سلول‌های تحلیل رفته همراه است و لوله‌های پیچیده دیستال نیز سلول‌های اندازه کوتاه داشته و هسته‌های تیره و سیتوپلاسم پرنگ در آن‌ها مشهود است. در برخی نواحی بافتی و بین لوله‌ای و همچنین فضای داخل گلومرولی پرخونی و اتساع عروقی مشاهده می‌شود (تصاویر C و D).

گروه متامفتامین و ورزش: همانطور که در تصاویر E و F مشاهده می‌گردد، 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 گلومرول‌ها اندکی کاهش قطر و جمع شدن دیده می‌شود و متعاقباً فضای ادراری در این گلومرول‌ها افزایش پیدا کرده است. کپسول بومن دارای سلول‌های پهنه و کشیده و هسته‌های طبیعی می‌باشد. لوله‌های پیچیده پروگزیمال اندکی تغییر رنگ سیتوپلاسم و هسته را نشان داده و لوله‌های پیچیده دیستال نیز دارای لومن بزرگ و سیتوپلاسم نامتعارف می‌باشند. همچنان اندکی پرخونی در فضای داخل گلومرول و فضای بین بافتی مشهود است (تصاویر E و F).

گروه متامفتامین و بربین هیدروکلراید: همانطور که در تصاویر G و H مشاهده می‌گردد، در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین و بربین هیدروکلراید در بافت کلیه اندکی تغییرات از جمله کوچک شدن گلومرولی همراه با فشردنگی مویرگی و افزایش فضای ادراری دیده می‌شود. کپسول بومن دارای سلول‌های کشیده با هسته‌های تیره و سیتوپلاسم منظم می‌باشد. لوله‌های پیچیده پروگزیمال و لوله‌های پیچیده دیستال دارای سلول‌های طبیعی با هسته‌های

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

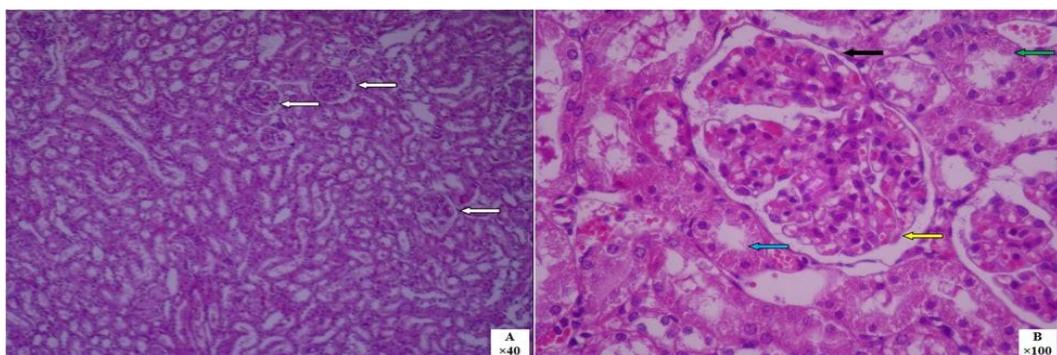
نتایج

نتایج بافت‌شناسی به دست آمده از نمونه‌های بافت کلیه: **گروه کنترل:** همان طور که در تصاویر A و B رویت می‌شود، در مقاطع تهیه شده از گروه کنترل در بافت کلیه تمامی ویژگی‌های 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 گلومرول‌ها مناسب است و گلومرول‌ها دارای قطر و شکل یکسان همراه با سلول‌های طبیعی قابل گزارش می‌باشند. در اطراف هر گلومرول ساختار محافظی به نام کپسول بومن دیده می‌شود که از سلول‌های سنگفرشی ساده همراه با هسته‌های 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 می‌کند و این فضا در گلومرول‌ها به صورت یکنواخت و با اندازه مناسب رویت می‌شود. لوله‌های مختلف موجود در ناحیه قشری و مرکزی کلیه همگی دارای لومن و دیواره سلولی طبیعی هستند و تغییر خاصی در آن‌ها مشاهده نمی‌شود. لوله‌های پیچیده پروگزیمال دارای سلول‌های اندازه بزرگ و با هسته‌های روشن و بزرگ در میانه سلول وجود دارد و سیتوپلاسم پرنگ سلول‌ها مشهود است و فضای لومن کوچک دیده می‌شود. لوله‌های پیچیده دیستال نیز دارای سلول‌های بیشتر و کوتاه همراه با فضای لومن بزرگ در مقاطع عرضی دیده می‌شوند. در قسمت مرکزی نیز لوله‌های جمع کننده ادراری و اجزای مربوط به قوس هنله به صورت سالم همراه با سلول‌های روشن و هسته‌های گرد و مشخص دیده شده و اثری از تغییرات سلولی و بافتی وجود ندارد (تصاویر A و B).

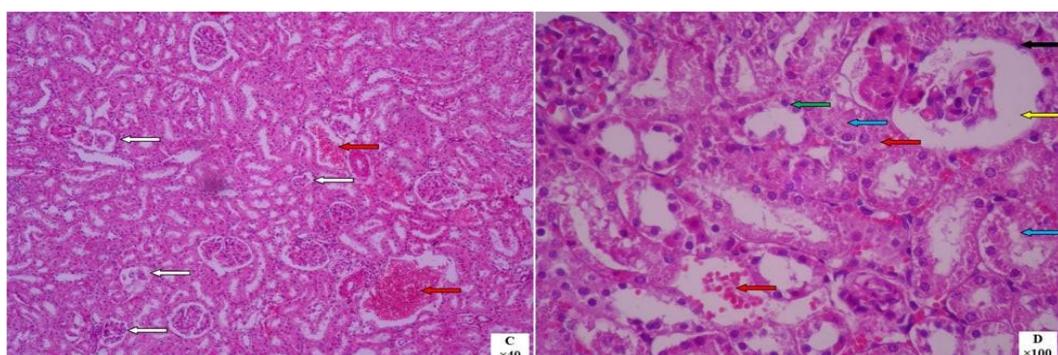
بوده و متعاقب آن فضای ادراری نیز با اندازه‌های طبیعی و مشخص و یکنواخت قابل مشاهده می‌باشد. کپسول بومن با سلول‌های کشیده و هسته‌های تیره و منظم دیده می‌شود. لوله‌های پیچیده پروگزیمال با مشخصات طبیعی و لوله‌های پیچیده دیستال دارای اندکی تغییر سلولی و کاهش سیتوپلاسم می‌باشند. همچنان اندکی اتساع عروقی و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

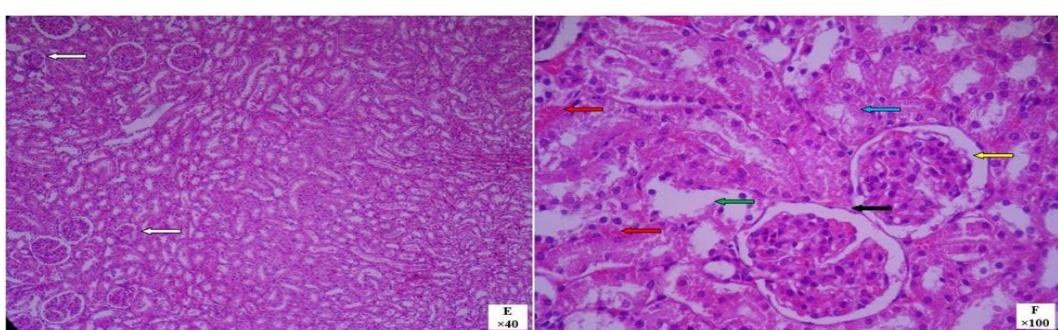
گروه متامفتامین و ورزش و بربین هیدروکلرايد: همانطور که در تصاویر I و J مشاهده می‌کنید در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت کننده متامفتامین و تمرینات ورزشی و بربین هیدروکلرايد در بافت کلیه و ناحیه قشری تعداد و اندازه گلومرول‌ها و فواصل بین آن‌ها طبیعی و بدون تغییر و بی‌نظمی



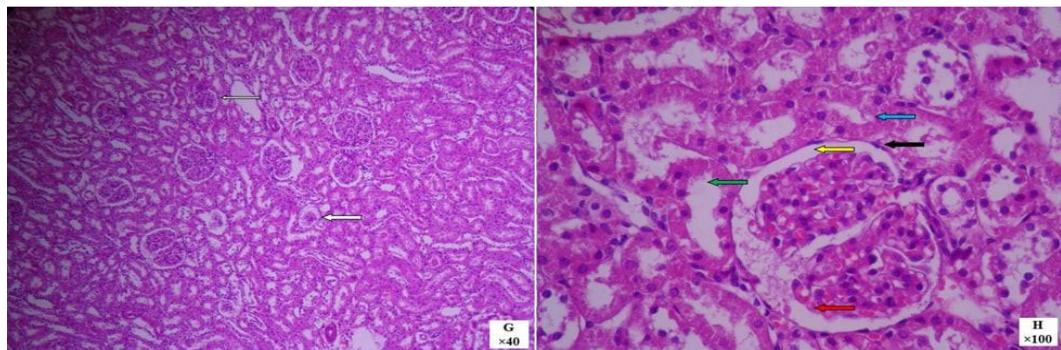
شکل A و B : مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اوزین $\times 40$ و $\times 100$)



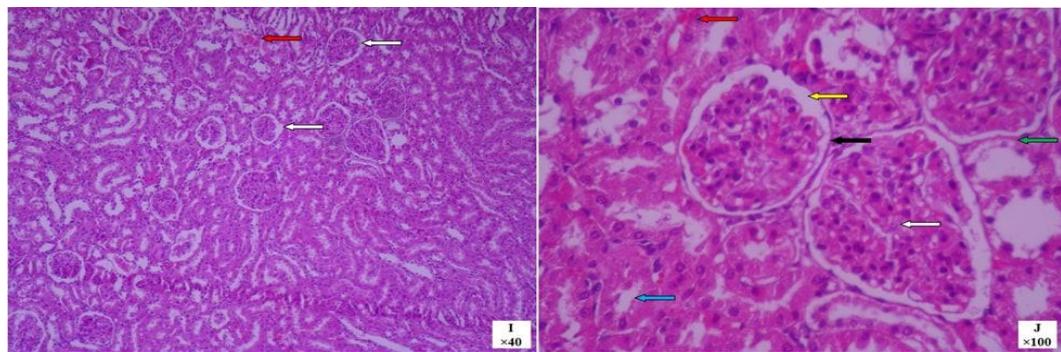
شکل C و D : مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه متامفتامین. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اوزین $\times 40$ و $\times 100$)



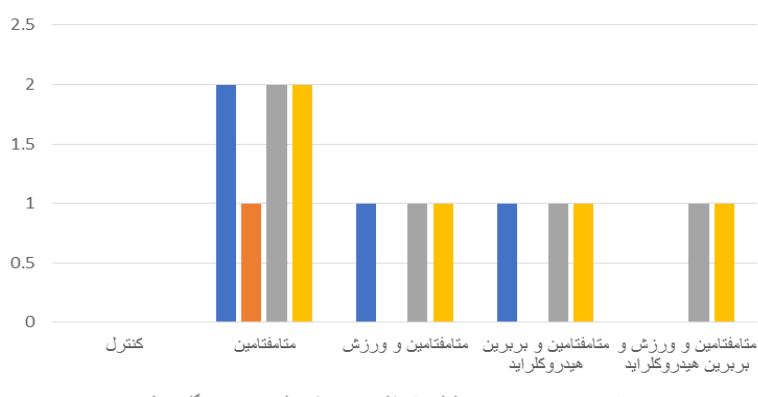
شکل E و F : مقطع بافت‌شناسی کلیه موش صحرایی گروه متامفتامین و ورزش. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اوزین $\times 40$ و $\times 100$)



شکل G و H: مقطع بافت‌شناسی کلیه موس صحرایی گروه متامفتامین و بربین هیدروکلراید. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اوزین $40\times$ و $100\times$)



شکل I و J : مقطع بافت‌شناسی کلیه موس صحرایی گروه متامفتامین و ورزش و بربین هیدروکلراید. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اوزین $40\times$ و $100\times$)
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 مous های صحرایی نر انجام شد ذکر شده است. در این مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژیک متامفتامین روی کلیه به صورت آتروفی گلومرولی، اتساع فضای ادراری کپسول بومن، دزنتراسیون واکوئلار،

بحث

نتایج پژوهش حال حاضر نشان داد که در گروه دریافت کننده متامفتامین گلومرول‌ها دچار کوچکشدنگی 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 پلاسمای 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 گلومرول، 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 تمرينات وزشی شدید و متنابض 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 تمرين 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 آپوپتوز میتوکندری و تغییرات در گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب موش شد. کاهش آپوپتوز ناشی از تمرينات وزشی ممکن است مربوط به سرکوب بیان پروتئین پرو آپوپتوز و افزایش بیان پروتئین ضد آپوپتوز و جلوگیری از آزاد شدن پروتئین‌های محرك آپوپتوز از میتوکندری باشد. با وجود این‌که پژوهش فوق با تمرکز بر روی آپوپتوز بافت قلب انجام شده است اما در نتایج تأیید کننده اثر حفاظتی ورزش در برابر آسیب‌های ناشی از متامفتامین مطابق با نتایج پژوهش حال حاضر یعنی کاهش آپوپتوز سلول‌های گلومرولی و توبولار و کپسول بومن است (۱۹). در مقاطع تهیه شده از گروه دریافت‌کننده متامفتامین و تمرينات وزشی 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 بینایینی گزارش شد. در مطالعه حال حاضر گرچه در بافت کلیه نفریت مشاهده نشد اما تغییرات ساختاری مشابه همچون آتروفی گلومرولی، نکروز توبولار و کاهش سلول‌های اپیتلیال دیده شد (۳). در مقاطع گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید تغییرات اندکی از جمله کوچک‌شدن گلومرولی همراه با فشردنگی موبرگ 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 اثبات کننده کاهش تغییرات بافتی نسبت به گروه دریافت‌کننده متامفتامین به تنها یی است. این نتایج بدست آمده با تحقیق Alavijeh و همکاران در سال ۲۰۱۹ که در مطالعه خود به بررسی تغییرات بافت‌شناسی مغز پس از تجویز بربرین به مוש‌های 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 به طور قابل توجهی در نورون‌های هیپوکامپ مosh‌های 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 می‌باشد (۱۶). در باب گروه مصرف کننده متامفتامین همزمان با اعمال ورزش، در مورد چگونگی تاثیر ورزش ۲۰۲۲ 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 اعتماد به تمام ا نوع مواد مخدر مفید است که نتایج مطالعه ما نیز اثبات کننده این موضوع می‌باشد (۱۷). همچنین براساس نتایج حاصل از مطالعه Park و همکاران در سال ۲۰۱۶ که با هدف ارزیابی تأثیر ورزش بر نوروژن ناجای ناشی از متامفتامین در موش انجام شد، یک رژیم ورزشی ۲ هفته‌ای به طور قابل ملاحظه‌ای اثرات قرار گرفتن مزمن 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، تمرينات ورزشی و بربین هیدروکلراید کمترین تغییرات بافتی و مورفولوژیکی را به نسبت سه گروه قبلی داشتند و صرفاً لوله‌های پیچیده دیستانل 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 گلومرولی و توبولی شود. ورزش و بربین هیدروکلراید هر دو به تنها یکی می‌توانند اثرات مخرب متامفتامین بر روی بافت کلیه را کاهش دهند. اما وقتی این دو فاکتور یعنی ورزش هوایی و بربین هیدروکلراید با هم لحاظ گردد اثرات محافظتی آنها ملموس‌تر 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 سوءصرف آن اتخاذ گردد.

ملاحظات اخلاقی

در طول اجرای این طرح تمامی حقوق مرتبط با کار با حیوانات آزمایشگاهی به صورت دقیق و مطابق با چکلیست 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 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.
حمایت مالی: ندارد.
تعارض در منافع: وجود ندارد.

کاهش سیتوپلاسم می‌باشد، همچنین اندکی اتساع عروقی و تجمع خونی در بافت نیز مشهود است. ورزش و بربین هیدروکلراید هر دو می‌توانند اثرات مخرب متامفتامین بر روی بافت کلیه را بهبود وضعیت هیستوپاتولوژی و مورفولوژی سلول‌های گلومرول، توبولار و کپسول بومن و فضای همبند و کاهش اتساع و پرخونی بافت کاهش دهنده اما وقتی این دو فاکتور یعنی ورزش هوایی و بربین هیدروکلراید با هم لحاظ گردد اثرات محافظتی ملموس‌تر خواهد بود. این واقعیت که ترکیب بربین هیدروکلراید و ورزش هوایی منجر به اثرات محافظتی ملموس‌تر نسبت به سایر گروه‌ها شد، نشان می‌دهد که این دو فاکتور به روش‌های متفاوت و مکمل هم عمل می‌کنند. یافته همسو با پژوهش‌ها در مطالعه Azizi و همکاران در سال ۲۰۱۹ که تغییر شاخص‌های آپوپتویک در بافت کلیه موش‌های دیابتی را پس از شش هفته ورزش و در ترکیب با دوزهای مختلف بربین مورد بررسی قرار می‌دهد، وجود دارد. نتایج این مطالعه بیان می‌کند که ترکیب ورزش با دوزهای بالاتر بربین باعث کاهش سطح پروتئین‌های پروآپوپتوز 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 بربین 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. بهطوری که گلومرولها 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 دیستانل نیز سلول‌های تحلیل رفته و اندک دارد. در گروه مواجهه یافته با متامفتامین که تحت ورزش هوایی 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 بربین هیدروکلراید

مشارکت نویسنده‌گان

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.

دکتر بهروز یحیایی و دکتر محمدحسین حسنه در ارائه ایده و انجام تحقیق و نظارت و جمع آوری 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, Sheikhzadi A, Hassanzadeh G, Safari M, Sheikbahaei 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, Haghghi 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, Saghebjoo 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