

اثر سالیوسایبین و تمرین هوازی بر بیان ژن PARP و گیرنده‌ی دوپامین ۵ در بافت قلب موش‌های صحرایی ماده معنادار به مت‌آمفتامین

فاطمه یاورپناه^۱، سمیه رجبی^۲، سید جواد ضیاءالحق^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل سالیوسایبین بر بیان ژن پلی‌آدنوزین دی فسفات ریبوز پلیمراز (Poly (ADP-Ribose) Polymerase) PARP و گیرنده‌ی دوپامین ۵ (D5R) در بافت قلب موش‌های صحرایی معنادار به مت‌آمفتامین بود.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر به روش تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه شاهد انجام شد. ۳۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار به‌طور تصادفی در پنج گروه شامل: کنترل سالم؛ مت‌آمفتامین؛ مت‌آمفتامین + فعالیت هوازی؛ مت‌آمفتامین + سالیوسایبین؛ مت‌آمفتامین + فعالیت‌هوازی + سالیوسایبین تقسیم‌بندی شدند. تزریق درون صفاقی مت‌آمفتامین و سالیوسایبین به ترتیب ۱۰ و ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. مداخلات مصرف سالیوسایبین و تمرینات هوازی به مدت ۴ هفته در دوره ترک اجرا شد. برای سنجش بیان ژن‌ها در بافت قلب از روش Real Time PCR استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری T مستقل، Mann-Whitney و Kruskal-Wallis تحلیل گردید.

یافته‌ها: مصرف مت‌آمفتامین، سبب افزایش غیرمعنادار (۲۰ درصدی) بیان ژن D5R نسبت به گروه شاهد شد اما نتوانست تغییر معنی‌داری در بیان ژن PARP ایجاد کند. مصرف مکمل سالیوسایبین و ترکیب آن با تمرین هوازی، اثرات کاهش‌دهنده‌ی بیان ژن PARP و D5R در بافت قلب موش‌های صحرایی ماده‌ی معنادار به مت‌آمفتامین ایجاد کرد.

نتیجه‌گیری: ممکن است التقاء کوتاه‌مدت مت‌آمفتامین تغییر چندانی در بیان ژن‌های PARP و D5R در بافت قلب ایجاد نکند. مکمل سالیوسایبین و ترکیب آن با تمرین هوازی در دوره‌ی ترک با وجود اینکه اثرات کاهش‌دهنده‌ی غیرمعنی‌دار در بیان این ژن‌ها ایجاد کرده اما بیان دقیق‌تری نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

واژگان کلیدی: ورزش؛ سالیوسایبین؛ پلی‌آدنوزین دی فسفات ریبوز پلیمراز؛ دوپامین؛ مت‌آمفتامین

ارجاع: یاورپناه فاطمه، رجبی سمیه، ضیاءالحق سید جواد. اثر سالیوسایبین و تمرین هوازی بر بیان ژن PARP و گیرنده‌ی دوپامین ۵ در بافت قلب موش‌های صحرایی ماده معنادار به مت‌آمفتامین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۴۱): ۹۵۲-۹۴۶

مقدمه

و سروتونین بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارد (۳). مصرف مکرر مت‌آمفتامین سبب کاهش تعداد انتقال‌دهنده‌های دوپامینی در سیناپس‌های دوپامینرژیک شده، غلظت سیناپسی دوپامین را افزایش داده و متعاقب آن تأثیر دوپامین را بر گیرنده‌های پس سیناپسی دوپامین طولانی‌تر می‌کند (۴). اثر دوپامین با اتصال به گیرنده‌های غشایی اعمال می‌شود که متعلق به خانواده‌ی G پروتئین‌ها و دارای زیرواحد‌هایی از D1 تا D5 می‌باشند (۵). در مطالعاتی، گزارش شد که اختلال ژن گیرنده‌ی دوپامین ۵ (DR5 (Dopamine D5 Receptor باعث افزایش فشارخون (۶)، هیپرتروفی قلبی و افزایش وزن قلب در موش‌های

مت‌آمفتامین یا شیشه، محرک سیستم عصبی مرکزی و بسیار اعتیادآور است. مصرف این دارو منجر به عوارض جانبی مختلف مربوط به سیستم عصبی مرکزی و سیستم قلبی-عروقی می‌شود (۱). مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ مرگ و میر ناشی از مت‌آمفتامین در انسان نشان داد که ۶۸ درصد موارد دارای تغییرات پاتولوژیک قلبی-عروقی بودند. شایع‌ترین ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک شامل هیپرتروفی سلول قلبی، نکروز و درجات مختلف آترواسکلروز بود (۲). مت‌آمفتامین، مقلد سمپاتیک بوده و با تقلید نوروترانسمیترهایی نظیر دوپامین، نوراپی‌نفرین

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سمیه رجبی؛ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

Email: rajabi_66_s@yahoo.com

نکرده، بنابراین دارای اثر ضدالتهابی بوده و از سلول‌های قلبی در برابر آسیب و مرگ سلولی ناشی از (Tumor Necrosis Factor alpha) TNF- α محافظت می‌کند (۱۷). اعتقاد بر این است که این قارچ، گیرنده‌های A α سروتونین را فعال می‌کند، که این اثر مسئول افزایش آزادسازی دوپامین از جسم مخطط است و به طور بالقوه مسیر پاداش معیوب را در بیماران افسرده یا مایل به خودکشی تنظیم می‌کند (۱۸). لذا با توجه به اینکه زنان بیشتر مستعد آسیب‌های مت‌آفتماین هستند و در عین حال به درمان‌ها بهتر پاسخ می‌دهند (۱۹) و با در نظر گرفتن بار پزشکی و اجتماعی استفاده از مت‌آفتماین، بررسی جنبه‌های مولکولی استراتژی‌های بالقوه برای جلوگیری از آسیب به سلامت، به‌ویژه به قلب، و همچنین ارائه‌ی راه‌کارهای درمانی مؤثر از جمله تمرینات هوازی و مکمل‌های غذایی، مطابق با اهداف بهداشتی ضروری احساس می‌شود (۲۰). همچنین با توجه به اینکه در مورد تأثیر فعالیت ورزشی و یا تأثیر عصاره‌ی سایلوسایبین به‌عنوان یک عامل اساسی بر بیان ژن PARP و D5R بر سلول‌های قلب موش‌های معتاد به مت‌آفتماین مطالعه‌ی انجام نشده است، هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل سایلوسایبین بر بیان ژن PARP و D5R در بافت قلب موش‌های صحرایی ماده‌ی معتاد به مت‌آفتماین می‌باشد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع تحقیقات بنیادی بوده که به روش تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه شاهد انجام شد. جامعه‌ی آماری این پژوهش موش‌های صحرایی ماده‌ی نژاد ویستار از آزمایشگاه تربیت‌بدنی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود بودند. تعداد ۳۰ سر موش‌های صحرایی نژاد ویستار، با دامنه‌ی وزنی 10 ± 160 گرم از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، به‌عنوان نمونه‌ی آماری خریداری و به مدت یک هفته در سالن قرنطینه‌ی آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود با دمای محیطی ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و نور کنترل شده (چرخه‌ی ۱۲ ساعته‌ی روشنایی-تاریکی) منتقل شده و دوره‌ی سازش‌پذیری یک هفته‌ای را طی کردند. سپس با توجه به وزن، موش‌ها در پنج گروه شش‌تایی شامل: کنترل سالم؛ مت‌آفتماین؛ مت‌آفتماین+ فعالیت هوازی؛ مت‌آفتماین+ سایلوسایبین؛ مت‌آفتماین+ فعالیت هوازی+ سایلوسایبین تقسیم‌بندی شدند. برای رعایت کردن ملاحظات اخلاقی نگهداری و رفتار با حیوانات پس از تأیید موضوع در شورای پژوهشی دانشگاه و اخذ مجوز کمیته‌ی اخلاق، روش‌های استاندارد و مطابق موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس قوانین کمیته‌ی اخلاقی مربوط به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود رعایت گردید.

صحرایی می‌شود (۷). بنابراین ممکن است D5R در سلول‌های بنیادی جنینی با مهار فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو و تحریک آنتی‌اکسیدان‌ها مستقیماً در بازسازی و عملکرد قلب، نقش داشته باشد (۸). با این حال تاکنون درباره‌ی اثر مت‌آفتماین بر گیرنده‌های دوپامینی در قلب مطالعه‌ی صورت نگرفته است. پلی‌آدنوزین دی فسفات ریبوز پلیمراز (Poly (ADP-Ribose) Polymerase) PARP آنزیمی است که نقش مهمی در ترمیم DNA، بازسازی کروماتین و تنظیم آنتی‌اکسیدان‌ها دارد. PARP رونویسی آنتی‌اکسیدان‌ها و آنزیم‌های سم‌زدایی را کنترل می‌کند (۹). بنابراین استرس اکسیداتیو ناشی از مت‌آفتماین احتمالاً آنزیم هسته‌ای PARP را فعال می‌کند و فعال شدن بیش از حد PARP در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌شود (۱۰). امروزه برای کم کردن تأثیرات اعتیاد، توجه بیشتری به راه‌کارهایی برای درمان بدون استفاده از دارو، پرداخته می‌شود. به‌عنوان مثال فعالیت بدنی به‌عنوان مداخله‌ای برای درمان اختلالات مصرف مخدرها مورد توجه قرار گرفته است (۱۱). محققان بر این باورند که تمرینات منظم، باعث کاهش شاخص‌های التهابی، القاء بیوژنز میتوکندریایی، کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش ظرفیت عملکردی قلب و بهبود بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود (۱۲). مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی در نمونه‌های انسانی و حیوانی سبب ایجاد تغییراتی در گیرنده‌های دوپامین در نواحی مغزی شده است (۱۳، ۱۴). بنابراین ورزش هوازی با افزایش دوپامین و سیگنالینگ دوپامینرژیک در بهبود تأثیرات منفی مصرف مواد مخدر، به درمان غیردارویی کمک می‌کند (۱۴، ۱۵). با این حال، محقق هیچ مطالعه‌ای که اثرات ورزش بر گیرنده‌های دوپامین در قلب را بررسی کرده باشد، مشاهده نکرد. از سوی دیگر، ممکن است استراتژی‌هایی مانند استفاده از مکمل‌های دارویی خاص، به دلیل اثرات محافظت قلبی در برابر مصرف مت‌آفتماین مفید باشند (۱۶). قارچ جادویی یا سایلوسایبین (Psilocybin)، از دیرینه توسط جمعیت‌های مختلف بومی برای خواص درمانی ذهن استفاده می‌شد؛ که اخیراً به‌عنوان یک توهم‌زای طبیعی با اثرات ضد افسردگی قابل توجهی گزارش شده است (۱۷). سایلوسایبین اثرات سمی و خطرناک کمی دارد، بنابراین استفاده از آن در دوزهای بسیار کم می‌تواند در حوزه‌ی پزشکی اعتیاد بسیار مؤثر باشد و نتایج دلگرم‌کننده‌ای برای درمان اعتیادهای شدید نشان داده است. سایلوسایبین، پتانسیل سوء مصرف پایینی دارد و با عوارض جانبی قلبی-عروقی کمی از جمله افزایش فشارخون و ضربان قلب همراه است (۱۸). با این وجود اثرات مصرف دوزهای بسیار پایین آن بر سیستم قلبی-عروقی به خوبی بررسی نشده و نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در پژوهشی عصاره‌ی قارچ جادویی، افزایش حجم پاتولوژیک ناشی از اندوتلین-۱ را تشدید

بیان ژن‌ها به کار گرفته‌شد. توالی و مشخصات پرایمرها (شرکت Meta Bio، کره جنوبی) در جدول ۱ آورده شده است. جهت تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از نتایج، بعد از بررسی پیش‌فرض‌های استفاده از آزمون یعنی تعیین نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون Shapiro-Wilk و همچنین آزمون برابری واریانس‌ها (Leven)، جهت مقایسه‌ی میانگین گروه شاهد و مت‌آفتماین از آزمون T مستقل (یا در صورت عدم نرمالیتی از آزمون Mann-Whitney U) و جهت مقایسه‌ی گروه مت‌آفتماین با سایر گروه‌ها از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد. نتایج نشان داد، داده‌های ژن PARP در گروه شاهد و مت‌آفتماین دارای توزیع نرمال بود. لذا از آزمون T مستقل برای مقایسه‌ی Fold change ژن PARP استفاده شد. در حالی که داده‌های D5R در گروه شاهد و مت‌آفتماین دارای توزیع نرمال نبود، بنابراین آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney U برای مقایسه‌ی Fold change ژن D5R در نظر گرفته شد. برای مقایسه‌ی بین گروه مت‌آفتماین با سایر گروه‌ها در هر دو ژن با توجه به اینکه نرمالیتی در تمام گروه‌ها برقرار نشد، لذا از آزمون ناپارامتریک Kruskal-Wallis استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. سطح معنی‌داری در تمام مراحل ۵ درصد ($P < 0.05$) در نظر گرفته شد.

این مقاله با کد اخلاق در پژوهش IR.IAU.SHAHROOD.REC.1402.017 در دانشگاه آزاد شاهرود به تصویب رسیده است.

یافته‌ها

با توجه به نتایج اختلاف معنی‌داری در بیان هر دو ژن PARP و D5R گروه مت‌آفتماین در مقایسه در گروه شاهد وجود ندارد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

با توجه به یافته‌های مندرج در جدول ۳، در بیان هر دو ژن PARP و D5R تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P > 0.05$). میزان و درصد تغییرات بیان ژن در گروه‌های مختلف در اشکال ۱ و ۲ آورده شده است.

پروتکل القاء مت‌آفتماین، دریافت سالیوسایبین و تمرین هوازی:
القاء مت‌آفتماین به موش‌های صحرایی این مطالعه به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، به صورت تزریق داخل صفاقی، به مدت ۵ روز انجام شد (۲۱). پس از ایجاد اعتیاد در تمامی گروه‌ها (به جز گروه شاهد)، گروه‌ها بر اساس نوع مداخله، مکمل سالیوسایبین یا تمرین هوازی و یا هر دو را به مدت چهار هفته دوره ترک مت‌آفتماین دریافت کردند. گروه‌های شاهد و مت‌آفتماین نیز در طول این چهار هفته ترک در قفس‌های خود قرار داشته و هیچ گونه مداخله‌ای دریافت نکردند. دوز مصرفی سالیوسایبین نیز ۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی، در طول دوره‌ی ترک در نظر گرفته شد (۲۲).

پروتکل تمرین هوازی به صورت دوییدن روی تردمیل جوندگان با پنج لاین مجزا انجام شد. قبل از شروع پروتکل تمرینی، حیوانات یک دوره آشناسازی با تردمیل را انجام دادند، به طوری که سرعت تردمیل برای دقایقی به شکل فزاینده تا سرعت ۱۸ متر بر دقیقه افزایش می‌یافت. برنامه‌ی اصلی تمرین هوازی شامل دوییدن به مدت چهار هفته، شش روز در هفته (مجموعاً ۲۴ جلسه)، با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه، به مدت ۳۰ دقیقه در روز بود (۲۳). پس از اتمام دوره‌ی تمرین و مصرف مکمل، موش‌های صحرایی بیهوش و بافت قلب‌شان برای سنجش بیان ژن‌ها جدا شد.

نمونه‌برداری و سنجش بیان ژن: پس از پایان یک دوره تمرین و دریافت پروتکل، در نهایت با بی‌هوش کردن موش‌های صحرایی، نمونه‌ی بافت قلب جداسازی شد، و سپس نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌ها، بلافاصله پس از شستشو با سالیین، داخل تیوب حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب قرار گرفته و به درون نیتروژن مایع موجود در تانک ازت منتقل و سپس به فریزر منفی ۸۰ برده شد. در ادامه برای بررسی بیان ژن PARP و D5R به آزمایشگاه تحقیقات مولکولی ارسال شد و با استفاده از کیت‌های مربوطه از طریق روش Real Time PCR میزان آن‌ها بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده‌ی کیت با نام تجاری GENEALL (ساخت کشور کره جنوبی) به صورت کمی مشخص گردید. از ژن GAPDH به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. همچنین Fold change بیان ژن با استفاده از فرمول ($\Delta\Delta Ct$) - ۲^۸ محاسبه و برای سنجش تغییرات

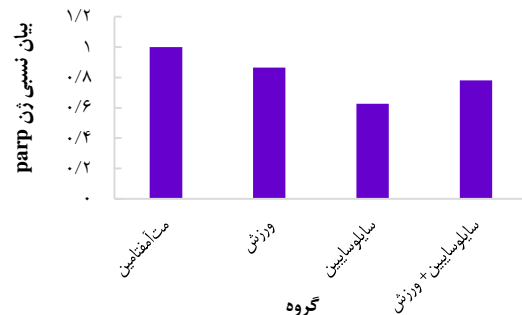
جدول ۱. توالی و مشخصات پرایمرها

Gene	Forward Sequence 5'→3'	Reverse Sequence 5'→3'	Annealing temperature (°C)
GAPDH	CAAGGTCATCCATGACAACCT	GTCCACCACCTGTTGCTGTA	58
PARP	ACTCATGCTACCACGCACAA	CTTTGACACTGTGCTTGCCC	59/3
D5R	GCATCTACCGCATTGCACAG	GACATAGGCAGCAGCGATCT	57/65

جدول ۲. نتایج آزمون T مستقل و Mann-Whitney U در مقایسه‌ی گروه شاهد با مت‌آفتامین

متغیر	گروه	میانگین \pm انحراف استاندارد	آماره	P
بیان نسبی ژن PARP	شاهد	$1/0.23 \pm 0/24$	T = 0/006	0/995
	مت‌آفتامین	$1/0.27 \pm 0/65$		
بیان نسبی ژن D5R	شاهد	$4/76 \pm 6/44$	Z = 0/001	1/000
	مت‌آفتامین	$5/73 \pm 12/09$		

موش‌های صحرایی که بلافاصله پس از دوره‌ی القاء مت‌آفتامین کالبدشکافی شدند، باعث افزایش بیان ژن PARP قلبی نسبت به گروه شم شده است؛ اما بیان این ژن در موش‌های صحرایی که بعد از القاء مت‌آفتامین، در دوره‌ی ترک ۹ هفته بدون مداخله بودند و سپس کالبدشکافی شدند، تغییر معنی‌داری نداشت. همچنین میزان بیان ژن PARP در اثر تمرین تناوبی تغییر معنی‌داری نکرد (۲۴).



شکل ۱. تغییرات بیان نسبی ژن PARP در گروه‌های مختلف

اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها مشاهده نشد.



شکل ۲. تغییرات بیان نسبی ژن D5R در گروه‌های مختلف

اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها مشاهده نشد.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که مصرف مت‌آفتامین افزایش غیرمعنی‌داری در بیان ژن D5R نسبت به گروه شاهد ایجاد کرد (۲۰ درصد افزایش)، درحالی‌که تمرینات هوازی به مدت چهار هفته در دوره‌ی ترک نتوانست تغییر چندانی در بیان این ژن ایجاد کند (۴ درصد کاهش).

بحث

هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل سایلوسابیین بر بیان ژن‌های PARP و D5R در بافت قلب موش‌های صحرایی معنادار به مت‌آفتامین بود. در مطالعه‌ی حاضر، مصرف مت‌آفتامین باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در بیان ژن PARP قلبی نسبت به گروه شاهد نشد؛ همچنین مداخلاتی به مدت چهار هفته در دوره‌ی ترک مت‌آفتامین همچون تمرین هوازی، مصرف مکمل سایلوسابیین، و ترکیب تمرین هوازی با مصرف سایلوسابیین در دوره‌ی چهار هفته‌ای ترک سبب کاهش غیرمعنی‌دار بیان ژن PARP (به ترتیب ۱۳ درصد کاهش، ۳۷ درصد کاهش و ۲۱ درصد کاهش) در مقایسه با گروه مت‌آفتامین شد (شکل ۱).

یافته‌های پژوهش حاضر با یافته‌های شهرآبادی و همکاران همسو می‌باشد که در آن مصرف مزمن (۲۱ روزه) مت‌آفتامین در

جدول ۳. نتایج آزمون Kruskal-Wallis در مقایسه‌ی گروه مت‌آفتامین با سایر گروه‌ها

متغیر	گروه	میانگین \pm انحراف استاندارد	میانگین رتبه	Kruskal-Wallis H	P
بیان نسبی ژن PARP	مت‌آفتامین	$0/60 \pm 1/30$	18/50	6/407	0/093
	ورزش	$0/44 \pm 0/64$	11/83		
	سایلوسابیین	$1/20 \pm 0/71$	8/67		
	سایلوسابیین و ورزش	$0/53 \pm 0/63$	11/00		
بیان نسبی ژن D5R	مت‌آفتامین	$2/11 \pm 1$	13/67	2/967	0/397
	ورزش	$1 \pm 1/05$	16/00		
	سایلوسابیین	$1/30 \pm 0/65$	10/50		
	سایلوسابیین و ورزش	$0/82 \pm 0/44$	9/83		

اثر بگذارد (۲۹). بنابراین از آنجایی که میزان رهایش دوپامین ممکن است بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی خود اثر بگذارد، این احتمال وجود دارد که در مطالعه‌ی حاضر، افزایش رهایش دوپامین و متعاقب آن افزایش اکسیدان‌ها در اثر مصرف مت‌آمفتامین سبب افزایش غیرمعنی‌دار D5R شده باشد و مصرف مکمل سالیوسایبین به‌ویژه همراه با تمرینات هوازی، با بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، سبب کاهش غیرمعنی‌دار D5R شده باشد که البته در مطالعه‌ی حاضر، میزان دوپامین و وضعیت اکسیدانی سنجیده نشد. از سوی دیگر با وجود اینکه در تحقیقی با روش‌های مشابه مطالعه‌ی حاضر به اثرات مت‌آمفتامین بر ایجاد آسیب‌هایی در ساختار سلول و بافت قلب اشاره شده و در آن سالیوسایبین به تنهایی نتوانسته آسیب‌های ناشی از مت‌آمفتامین را بهبود بخشد، اما ترکیب سالیوسایبین با تمرین هوازی توانسته به خوبی این آسیب‌ها را بهبود بخشد (۳۰). بنابراین ممکن است این ژن‌ها در مکانیسم ایجاد اختلال در قلب ناشی از مت‌آمفتامین دخالت چندانی نداشته باشند و همانطور که در این مطالعه مشاهده کردیم دچار تغییر چشمگیری نشوند.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر ممکن است القاء کوتاه‌مدت (۵ روزه) مت‌آمفتامین تغییر چندانی در بیان ژن‌های PARP و D5R در قلب ایجاد نکند. مداخلات درمانی همچون مکمل سالیوسایبین و به‌ویژه ترکیب آن با تمرین هوازی در دوره‌ی ترک با وجود اینکه اثرات کاهشی غیرمعنی‌دار در بیان این ژن‌ها ایجاد کرده، اما تغییرات دقیق این ژن‌ها، درک تعامل بین این عوامل و مسیرهای سیگنالی آن نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته تربیت بدنی به شماره‌ی ۱۶۲۷۴۹۵۷۴ می‌باشد که در دانشگاه آزاد شاهرود تصویب شد و بدون حمایت مالی به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات پژوهش دانشگاه آزاد شاهرود تقدیر و تشکر می‌شود.

همچنین مداخلاتی همچون مصرف چهار هفته مکمل سالیوسایبین به‌تنهایی و در ترکیب با تمرین هوازی در دوره‌ی ترک سبب کاهش غیرمعنی‌دار بیان ژن D5R (به‌ترتیب ۳۴ درصد کاهش و ۵۶ درصد کاهش) در مقایسه با گروه مت‌آمفتامین شد (شکل ۲).

صرفاً ترک مت‌آمفتامین بدون هیچ مداخله‌ای ممکن است کمی از آسیب‌های ناشی از مت‌آمفتامین را جبران کند و یکی از دلایل احتمالی عدم مشاهده‌ی تغییر معنی‌دار ژن‌های مورد مطالعه در این تحقیق ممکن است این دوره ترک چهار هفته‌ای بدون مداخله بعد از القاء مت‌آمفتامین باشد که ممکن است برخی تغییرات ژنی ناشی از مت‌آمفتامین را جبران کرده باشد و ما نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری را در بیان این ژن‌ها مشاهده نکنیم. لذا یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر این بود که ما گروهی نداشتیم که در آن موش‌ها بلافاصله پس از القاء مت‌آمفتامین کالبدشکافی و ژن‌ها مورد بررسی قرار بگیرند.

مکانیسم‌های تمرینات ورزشی و مصرف مکمل سالیوسایبین در مقابله با تغییرات ژن PARP قلبی در بیماران و افراد معتاد به مواد مخدر روشن نشده و در این زمینه مطالعه‌ای صورت نگرفته است. در رابطه با مکانیسم‌های احتمالی، عضله‌ی قلب به‌عنوان یک بافت اکسیداتیو و با فعالیت مداوم یکی از بافت‌های مستعد جهت بروز آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از ROS است (۲۵). مت‌آمفتامین از طریق افزایش کاتکولامین‌ها باعث افزایش ضربان قلب، فشارخون، انقباض پذیری میوکاردی، اسپاسم عروقی و احتمالاً باعث افزایش گونه‌های اکسیژن فعال، التهاب و کاهش اتساع عروقی می‌شود (۲۶). در نتیجه یکی از مسیرهایی که مت‌آمفتامین ممکن است باعث آسیب میوکارد شود، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد است که باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۷).

گیرنده‌های خانواده‌ی D1 دوپامین (D1 و D5) به پروتئین‌های Gs متصل شده که به محض فعال‌سازی، آدنیلیل‌سیکلاز را تحریک کرده و تشکیل cAMP را افزایش داده و پروتئین کیناز A (PKA) را فعال می‌کند (۲۸). از مکانیسم‌های احتمالی اثر مت‌آمفتامین بر D5R می‌توان این‌گونه بیان کرد که تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن ممکن است در اثرات مت‌آمفتامین بر رهایش دوپامین

References

1. Sun X, Wang Y, Xia B, Li Z, Dai J, Qiu P, et al. Methamphetamine produces cardiac damage and apoptosis by decreasing melusin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 378: 114543.
2. Akhgari M, Mobaraki H, Etemadi-Alegha A. Histopathological study of cardiac lesions in methamphetamine poisoning-related deaths. *Daru* 2017; 25(5): 5.
3. Alavijeh MM, Vaezi G, Khaksari M, Hojati V. The effect of berberine hydrochloride on cognitive, learning, memory impairments and motor disfunction in methamphetamine withdrawn rats [in Persian]. *JKH* 2019; 13(4): 32-46.
4. Hadizade Asar S, Hosseini-Sharifabad M, Yadegari M. Effects of methamphetamine toxicity on the nervous system [in Persian]. *Shefaye Khatam* 2018; 6(3): 91-9.
5. Rampino A, Marakhovskaia A, Soares-Silva T,

- Torretta S, Veneziani F, Beaulieu JM. Antipsychotic drug responsiveness and dopamine receptor signaling; old players and new prospects. *Front Psychiatry* 2019; 9: 702.
6. Yang Z, Asico LD, Yu P, Wang Z, Jones JE, Escano CS, et al. D5 dopamine receptor regulation of reactive oxygen species production, NADPH oxidase, and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(1): R96-R104.
 7. Hollon TR, Bek MJ, Lachowicz JE, Ariano MA, Mezey E, Ramachandran R, et al. Mice lacking D5 dopamine receptors have increased sympathetic tone and are hypertensive. *J Neurosci* 2002; 22(24): 10801-10.
 8. Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 17553-72.
 9. Pietrzak J, Spickett CM, Płoszaj T, Virág L, Robaszkiewicz A. PARP1 promoter links cell cycle progression with adaptation to oxidative environment. *Redox Biol* 2018; 18(1): 1-5.
 10. Iwashita A, Mihara K, Yamazaki S, Matsuura S, Ishida J, Yamamoto H, et al. A new poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, FR261529 [2-(4-chlorophenyl)-5-quinoxalinecarboxamide], ameliorates methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310(3): 1114-24.
 11. Xu J, Zhu Z, Liang X, Huang Q, Zheng T, Li X. Effects of moderate-intensity exercise on social health and physical and mental health of methamphetamine-dependent individuals: A randomized controlled trial. *Front Psychiatry* 2022; 13: 997960.
 12. No MH, Heo JW, Yoo SZ, Kim CJ, Park DH, Kang JH, et al. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart. *Pflugers Arch* 2020; 472(2): 179-93.
 13. Robertson CL, Ishibashi K, Chudzynski J, Mooney LJ, Rawson RA, Dolezal BA, et al. Effect of exercise training on striatal dopamine D2/D3 receptors in methamphetamine users during behavioral treatment. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(6): 1629-36.
 14. Robison LS, Swenson S, Hamilton J, Thanos PK. Exercise reduces dopamine D1R and increases D2R in rats: implications for addiction. *Med Sci Sports Exerc* 2018; 50(8): 1596-602.
 15. O'dell SJ, Galvez BA, Ball AJ, Marshall JF. Running wheel exercise ameliorates methamphetamine-induced damage to dopamine and serotonin terminals. *Synapse* 2012; 66(1): 71-80.
 16. Koohsari M, Shaki F, Jahani D. Protective effects of edaravone against methamphetamine-induced cardiotoxicity. *Braz Arch Biol Techn* 2016; 59: e16160093.
 17. Nkadameng SM, Steinmann CML, Eloff JN. Effects and safety of *Psilocybe cubensis* and *Panaeolus cyanescens* magic mushroom extracts on endothelin-1-induced hypertrophy and cell injury in cardiomyocytes. *Sci Rep* 2020; 10(1): 22314.
 18. Ziff S, Stern B, Lewis G, Majeed M, Gorantla VR. Analysis of Psilocybin-assisted therapy in medicine: A narrative review. *Cureus* 2022; 14(2): e21944.
 19. Daiwile AP, Jayanthi S, Cadet JL. Sex differences in methamphetamine use disorder perused from pre-clinical and clinical studies: Potential therapeutic impacts. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 137: 104674.
 20. Pourmirzaei N, Shabani R, Hojjati Zidashti Z, Izaddoust F, Moayedi A. Effect of resistance training on the level of cortisol, testosterone hormone, and some body composition and physical fitness factors of males washed out from methamphetamine addiction in rehabilitation period [in Persian]. *J Rehab Med* 2018; 7(1): 154-63.
 21. Tokunaga I, Kubo SI, Ishigami A, Gotohda T, Kitamura O. Changes in renal function and oxidative damage in methamphetamine-treated rat. *Leg Med (Tokyo)* 2006; 8(1): 16-21.
 22. Risca HI. Preclinical behavioral assessment of chronic, intermittent low-dose psilocybin in rodent models of depression and anxiety. [Thesis]. Kalamazoo, Michigan: Western Michigan University; 2021.
 23. Sajadi A, Amiri I, Gharebaghi A, Komaki A, Asadbeigi M, Shahidi S, et al. Treadmill exercise alters ecstasy-induced long-term potentiation disruption in the hippocampus of male rats. *Metab Brain Dis* 2017; 32(5): 1603-7.
 24. Shahrabadi H, Haghighi AH, Askari R, Asadi-Shekaari M. The effect of eight weeks of high-intensity interval training on cardiac PARP-1 gene expression in methamphetamine-dependent male rats [in Persian]. *Med Sci* 2022; 14(1): 45-51.
 25. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* 2007; 117(1): 16-30.
 26. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan MS, Dominic P, Kolluru GK, et al. Methamphetamine use and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39(9): 1739-46.
 27. Jafari Giv M. Exposure to amphetamines leads to development of amphetamine type stimulants associated cardiomyopathy (ATSAC). *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17(1): 13-24.
 28. Miyamoto Y, Iida A, Sato K, Muramatsu SI, Nitta A. Knockdown of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens core suppresses methamphetamine-induced behaviors and signal transduction in mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18(4): pyu038.
 29. Hedges DM, O'bray JD, Yorgason JT, Jang EY, Weerasekera VK, Uys JD, et al. Methamphetamine induces dopamine release in the nucleus accumbens through a sigma receptor-mediated pathway. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(6): 1405-14.
 30. Beigi M. The effect of methamphetamine induction with psilocybin and exercise activity on aerobic capacity and histopathological changes of heart tissue in female Wistar rats [in Persian]. [Thesis]. Shahrood, Iran: Islamic Azad University, Shahrood Branch; 2022.

The Effect of Psilocybin and Aerobic Exercise on the Gene Expression of PARP and Dopamine 5 Receptor in Heart Tissue of Female Rats Addicted to Methamphetamine

Fatemeh Yavarpanah¹, Somayeh Rajabi², Seyed Javad Ziaolhagh²

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic training and Psilocybin supplementation on the expression of poly Adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) and dopamine receptor 5 (D5R) gene in heart tissue of methamphetamine-addicted rats.

Methods: The present research was conducted experimentally with a post-test design with a control group. 30 female Wistar rats were randomly divided into five groups including healthy control; methamphetamine; Methamphetamine + aerobic activity; Methamphetamine + Psilocybin; Methamphetamine + aerobic activity + Psilocybin. Intraperitoneal injection of methamphetamine and Psilocybin was 10 and 0.02 mg/kg, respectively. The interventions of Psilocybin consumption and aerobic exercises were implemented for 4 weeks during the withdrawal period. Real-Time PCR method was used to measure gene expression in heart tissue. The Independent T, Man Whitney, and Kruskal Wallis statistical tests were used for data analysis.

Findings: Methamphetamine use caused a non-significant (20%) increase in the expression of the D5R gene compared to the control group, but could not cause a significant change in the expression of the PARP gene. The use of the Psilocybin supplement and its combination with aerobic exercise produced a decreasing but insignificant effect on PARP and D5R gene expression in the heart tissue of female rats addicted to methamphetamine.

Conclusion: Short-term induction of methamphetamine may not cause significant changes in the expression of PARP and D5R genes in the heart. Psilocybin supplement and its combination with aerobic exercise in the withdrawal period, even though it caused insignificant reduction effects in the expression of these genes, but the exact expression of gene changes requires further investigations.

Keywords: Exercise; Psilocybin; Poly (ADP-ribose) Polymerases; Dopamine; Methamphetamine

Citation: Yavarpanah F, Rajabi S, Ziaolhagh SJ. **The Effect of Psilocybin and Aerobic Exercise on the Gene Expression of PARP and Dopamine 5 Receptor in Heart Tissue of Female Rats Addicted to Methamphetamine.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(741): 946-52.

1- MSc Student, Department of Exercise Physiology, School of Human Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

2- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Human Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Corresponding Author: Somayeh Rajabi, Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Human Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran; Email: rajabi_66_s@yahoo.com