








Original Paper

Effect of Four Weeks of Aerobic Exercise and Berberine Supplementation on the Expression of Dopamine 5 Receptor and Poly (Adenosin Diphosphat [ADP]-Ribose) Polymerase Genes in the Heart Tissue of Methamphetamine-Exposed Rats

Zahra Aghajani¹ , Somayeh Rajabi (Ph.D)*²  , Sayyed-Javad Ziaolhagh (Ph.D)²  

¹ M.Sc Student of Sport Physiology and Nutrition, Department of Exercise Physiology, Faculty of Human Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

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

Abstract

Background and Objective: Methamphetamine is a highly addictive drug associated with severe psychosocial consequences and is extensively abused. This study aimed to determine the effects of four weeks of aerobic exercise and berberine supplementation on the expression of dopamine 5 receptor and poly (adenosin diphosphat [ADP]-ribose polymerase (PARP) genes in the heart tissue of methamphetamine-exposed rats.

Methods: In this experimental study, 30 female Wistar rats were randomly allocated into five groups of six: Control, methamphetamine, methamphetamine + aerobic exercise, methamphetamine + berberine, and methamphetamine + aerobic exercise + berberine. Intraperitoneal injections of methamphetamine (10 mg/kg) and aerobic exercise and berberine consumption (100 mg/kg) were administered for 4 weeks during the withdrawal period. The expression levels of dopamine 5 receptor and PARP genes was measured using real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results: There was no significant difference in PARP gene expression between the methamphetamine group (1.02 ± 0.65) and the control group (1.02 ± 0.24). Similarly, there was no significant difference in dopamine 5 receptor gene expression between the methamphetamine group (5.74 ± 4.94) and the control group (4.76 ± 2.63). The expression levels of PARP and dopamine 5 receptor genes following exercise (1.01 ± 0.55 and 4.30 ± 1.96 , respectively), berberine supplementation (0.61 ± 0.25 and 2.97 ± 1.45 , respectively), and the combined intervention (0.67 ± 0.30 and 3.43 ± 1.87 , respectively) showed no significant differences between the groups.

Conclusion: Short-term methamphetamine induction did not induce significant changes in the expression of dopamine 5 receptor and PARP genes in the hearts of methamphetamine-exposed rats.

Keywords: Exercise, Berberine, Dopamine, Poly [ADP-ribose] polymerase, Methamphetamine

*Corresponding Author: Somayeh Rajabi (Ph.D), E-mail: rajabi_66_s@yahoo.com



Received 31 Oct 2023

Final Revised 21 Feb 2024

Accepted 21 Feb 2024

Published Online 9 Sep 2024

Cite this article as: Aghajani Z, Rajabi S, Ziaolhagh SJ. Effect of Four Weeks of Aerobic Exercise and Berberine Supplementation on the Expression of Dopamine 5 Receptor and Poly (Adenosin Diphosphat [ADP]-Ribose) Polymerase Genes in the Heart Tissue of Methamphetamine-Exposed Rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2024;26(3):28-35. [Article in Persian]

 10.21859/JGorganUnivMedSci.26.3.28





Extended Abstract

Introduction

Methamphetamine, a highly addictive substance, poses severe social and psychological risks. Acting as a central nervous system stimulant, it mimics the sympathetic nervous system and influences the central nervous system by imitating two catecholamine neurotransmitters: Dopamine and norepinephrine. Methamphetamine abuse causes significant health problems in vital organs, particularly within the cardiovascular system, with 68% of cases exhibiting common histopathological features, such as myocardial hypertrophy, atherosclerosis, and necrosis. Methamphetamine may increase cardiovascular diseases through catecholamine toxicity or direct effects on cardiac and vascular tissues. Studies have shown that short-term and long-term exposures to methamphetamine induce cellular damage and hypertrophy in isolated cultured cardiomyocytes, suggesting a role in direct, catecholamine-independent cardiac toxicity. Although the complete biochemical mechanism and chronic methamphetamine abuse remain unclear, reports indicate that methamphetamine is involved in the release of dopamine into the synaptic cleft, decreasing dopamine receptor levels, and increasing dependence on the substance. Dopamine receptors are distributed in the atrial and ventricular walls. By signaling through dopamine receptors, dopamine increases myocardial contractility and cardiac output without changing heart rate. Conversely, repeated methamphetamine use reduces dopamine synthesis and its receptors. Poly (adenosin diphosphat [ADP]-ribose polymerase (PARP) is an enzyme involved in responding to DNA damage and genetic problems. Excessive activation of PARP1 due to DNA strand breaks can lead to a decrease in nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) and prevent optimal adenosine triphosphate (ATP) synthesis. This can result in the depletion of these important intracellular energy stores and impaired cellular function, ultimately leading to cell death. Given that methamphetamine users experience heart failure, PARP could be considered a protein involved in the mechanism of cardiovascular disorders in these patients. Exercise is currently considered a crucial non-pharmacological strategy for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. Evidence suggests that exercise can act as an accelerator in promoting neurocognitive development and can compensate for the decreased production of catecholamines (dopamine, serotonin, and norepinephrine) caused by drug abuse. Exercise reduces damage to dopaminergic and serotonergic monoaminergic terminals and increases their levels in the blood. Berberine, a supplement derived from barberry, has various effects, including antidepressant, anti-inflammatory, analgesic, anticancer, antimicrobial, antioxidant, antihypertensive, glucose-lowering, lipid-lowering, regulated blood cholesterol, improved cardiovascular function, and improved liver function. Although cardiovascular complications are shown to be the second leading cause of death in methamphetamine users, the exact molecular mechanisms of this substance on the cardiovascular system remain unknown. However, chronic methamphetamine use induces inflammation and oxidative stress status, which play a crucial role in the cardiovascular system. Additionally, the dopamine system plays a significant role in the behavioral changes caused by methamphetamine; however, the expression levels of various dopamine receptors, particularly in the hearts of methamphetamine-addicted animal models, are unclear. Furthermore, one of the side effects of methamphetamine use is DNA damage and the production of free radicals, with PARP being one of the markers of this damage and playing an important role in inflammation, apoptosis, and necrosis. Excessive PARP activity plays a crucial role in cardiovascular disease. Berberine, as an antagonist of the D1 and D2 dopamine receptor family with anti-inflammatory and antioxidant effects, as well as physical activity, which improves cardiac function and oxidative and inflammatory status, may be beneficial through changes in gene expression. Therefore, this study aimed to determine the effects of four weeks of aerobic exercise and berberine supplementation on the expression of dopamine 5 receptor and PARP genes in the heart tissue of methamphetamine exposed rats.

Methods

This experimental study was conducted on 30 female Wistar rats

weighing 160 ± 10 g. Animals were housed in a quarantine room for one week with an ambient temperature of 22°C , with 50% humidity and a 12-hour light-dark cycle. Rats were then randomly allocated into five groups of six: Control, methamphetamine, methamphetamine + aerobic exercise, methamphetamine + berberine, and methamphetamine + aerobic exercise + berberine.

Methamphetamine was induced by intraperitoneal injection at a dose of 10 mg/kg of body weight per day for 5 days. Forty-eight hours after methamphetamine induction, all groups (except the control group) received berberine supplementation, aerobic exercise, or both for four weeks during the methamphetamine withdrawal period based on the intervention type. The control and methamphetamine groups were housed in their cages during the four-week withdrawal period and received no intervention. The berberine dose was 100 mg/kg in drinking water for the four-week withdrawal period. The aerobic exercise protocol was performed in the form of strength exercise on a rodent treadmill (Danesh Salar Iranian). The aerobic exercise mainly involved a treadmill running program for 4 weeks, 6 days per week (a total of 24 sessions) at a constant speed of 25 m/min for 30 minutes per day. Training sessions were conducted between 9 AM and 12 PM.

After completing the 4-week training and receiving the protocol, rats were anesthetized, and heart tissue samples were separated. The expression levels of dopamine 5 and PARP genes were quantified using real-time polymerase chain reaction (PCR), following the manufacturer's instructions for the GENEALL (South Korea) kit. The glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene was used as an internal control.

Results

No significant difference was found in PARP gene expression between the amphetamine group (0.02 ± 0.65) and the control group (1.02 ± 0.24). Similarly, there was no significant difference in dopamine 5 receptor gene expression between the amphetamine group (5.74 ± 4.94) and the control group (4.76 ± 2.63).

Furthermore, no significant differences were observed in the expression of both PARP and dopamine 5 receptor genes among the groups. Gene expression of PARP and dopamine 5 receptor following exercise were 1.01 ± 0.55 and 4.30 ± 1.96 , respectively. For berberine supplementation, the values were 0.61 ± 0.25 and 2.97 ± 1.45 , respectively. Moreover, for the combined intervention, the values were 0.67 ± 0.30 and 3.43 ± 1.87 , respectively.

Conclusion

Based on the results of this study, methamphetamine consumption did not induce significant changes in cardiac PARP gene expression compared to the control group. Moreover, four-week interventions during the methamphetamine withdrawal period, including aerobic exercise, berberine supplementation consumption, and a combination of both, did not result in significant changes in PARP gene expression compared to the methamphetamine group.

Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committees of Islamic Azad University, Shahrood Branch (IR.IAU.SHAHROOD.REC.1402.016).

Funding

This article has been extracted from the master's thesis of Ms. Zahra Aghajani, a graduate student in the Department of Physiology and Sports Nutrition at the Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Shahrood Branch.

Conflicts of Interest

No conflict of interest.

Acknowledgment

We would like to thank all those who assisted us in conducting this study.

A short-term (5-day) induction of methamphetamine did not result in significant changes in the expression of dopamine 5 receptor and PARP genes in the hearts of female rats. Consequently, therapeutic interventions, such as aerobic exercise, berberine supplementation, and their combination during the withdrawal period did not alter the expression of these genes.



تحقیقی

اثر چهار هفته تمرین هوازی و مکمل بربرین بر بیان ژن‌های گیرنده دوپامین ۵ و PARP در بافت قلب موش‌های مواجهه یافته با مت‌آمفتامین

زهرا آقاچانی^۱، دکتر سمیه رجبی*^۲، دکتر سیدجواد ضیاءالحق^۲

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی و تغذیه ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

۲ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مت‌آمفتامین یک داروی بسیار اعتیادآور، با خطرات اجتماعی و روانی شدید است که به‌طور گسترده‌ای مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور تعیین اثر چهار هفته تمرین هوازی و مکمل بربرین بر بیان ژن‌های گیرنده دوپامین ۵ و PARP در بافت قلب موش‌های مواجهه یافته با مت‌آمفتامین انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار به‌صورت تصادفی در پنج گروه شش تایی شامل کنترل، مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین + فعالیت هوازی، مت‌آمفتامین + بربرین و مت‌آمفتامین + فعالیت هوازی + بربرین تقسیم شدند. تزریق درون صفاقی مت‌آمفتامین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تمرین هوازی و مصرف بربرین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۴ هفته در دوره ترک در نظر گرفته شد. بیان ژن گیرنده دوپامین ۵ و PARP با استفاده از روش Real time PCR مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: بیان ژن PARP در گروه مت‌آمفتامین (۱/۰۲۵ ± ۰/۶۵) نسبت به گروه کنترل (۱/۰۲۵ ± ۰/۲۴) و بیان ژن گیرنده دوپامین ۵ در گروه مت‌آمفتامین (۵/۷۴ ± ۴/۹۴) در مقایسه با گروه کنترل (۴/۷۶ ± ۲/۶۳) اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. بیان ژن‌های PARP و گیرنده دوپامین ۵ متعاقب فعالیت ورزشی به ترتیب شامل ۱/۰۱ ± ۰/۵۵ و ۴/۳۰ ± ۱/۹۶، مکمل بربرین به ترتیب شامل ۰/۶۱ ± ۰/۲۵ و ۲/۹۷ ± ۱/۴۵ و مداخله ترکیبی به ترتیب شامل ۰/۶۷ ± ۰/۳۰ و ۳/۴۳ ± ۱/۸۷ بودند که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: الفاء کوتاه مدت مت‌آمفتامین تغییر معنی‌داری در بیان ژن‌های گیرنده دوپامین ۵ و PARP در بافت قلب موش‌های مواجهه یافته با مت‌آمفتامین ایجاد نکرد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، بربرین، دوپامین، پلی‌آدنوزین دی فسفات ریپوز پلمراز، مت‌آمفتامین

* نویسنده مسؤل: دکتر سمیه رجبی، پست الکترونیکی: rajabi_66_s@yahoo.com

نشانی: شاهرود، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن ۰۲۳-۲۲۳۹۴۵۳-۲

وصول ۱۴۰۲/۸/۹ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۱۲/۲ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۲ انتشار ۱۴۰۳/۶/۱۹

مقدمه

سوء مصرف مت‌آمفتامین مشکلات عمده سلامتی در اندام‌های حیاتی بدن ایجاد می‌کند. به‌طور ویژه، آسیب‌شناسی قلبی عروقی در ۶۸ درصد موارد مشاهده شده و شایع‌ترین ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک مانند هایپرتروفی تارهای میوکارده، آترواسکلروز و نکروز را دارا بوده‌اند.^۱ مت‌آمفتامین ممکن است از طریق سمیت کاتکولامین یا از طریق اثرات مستقیم بر بافت قلب و عروق، بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش دهند. مطالعات نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض مت‌آمفتامین کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت باعث آسیب سلولی و هایپرتروفی در کاردیومیوسیت‌های کشت شده ایزوله می‌شود و در سمیت قلبی مستقیم مستقل از کاتکولامین نقش دارد.^۲ با وجود عدم شناخت کامل مکانیسم بیوشیمیایی و

مت‌آمفتامین یک داروی بسیار اعتیادآور، با خطرات اجتماعی و روانی شدید است^۱ که به‌طور گسترده‌ای مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد. مصرف زیاد این ماده، شادی و سرخوشی، افزایش هوشیاری، بیش‌فعالی و تغییرات قلبی عروقی در پی دارد؛ اما هنگامی که به‌طور مداوم یا در دوزهای بالاتر مصرف شود؛ عواقب نامطلوب فیزیولوژیکی و عصبی از جمله کاهش وزن، آسیب مغزی، اختلال در توجه و حافظه و عملکردهای اجرایی را شامل می‌شود.^۱ مت‌آمفتامین به‌عنوان محرک سیستم عصبی مرکزی، مقلد سمپاتیک بوده و با تقلید دو انتقال‌دهنده عصبی کاتکولامینی نظیر دوپامین و نوراپی‌نفرین بر روی سیستم عصبی مرکزی اثر می‌گذارد.

است.^{۱۱} با وجود این که بر طبق مطالعات، عوارض قلبی عروقی دومین دلیل مرگ و میر در مصرف کنندگان مت‌آمفتامین است؛ اما مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثر این ماده بر سیستم قلبی عروقی تاکنون ناشناخته مانده است و در حال حاضر هیچ عامل دارویی تأیید شده‌ای برای درمان آن وجود ندارد. با این وجود مصرف مزمن مت‌آمفتامین سبب تحریک وضعیت التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود که نقشی تعیین کننده در سیستم قلبی عروقی دارد.^۲ همچنین سیستم دوپامین نقش اساسی در تغییرات رفتاری ناشی از مت‌آمفتامین دارد؛ اما سطوح بیان انواع مختلف گیرنده‌های دوپامین به‌ویژه در قلب نمونه‌های حیوانی معتاد به مت‌آمفتامین نامشخص است. از طرفی تشکیل رادیکال‌های آزاد ممکن است در اثرات مت‌آمفتامین بر رهایش دوپامین اثر بگذارد و آنتی‌اکسیدان‌ها از رهایش دوپامین ناشی از مت‌آمفتامین ممانعت می‌کنند.^{۱۳} همچنین یکی از عوارض مصرف مت‌آمفتامین، آسیب به DNA و تولید رادیکال‌های آزاد است که آنزیم PARP یکی از شاخص‌های این آسیب است و در بروز التهاب، آپوپتوز و نکروز نقش مهمی داشته و فعالیت بیش از حد آن نقش اساسی در بیماری قلبی عروقی دارد.^{۱۴} بنابراین راهکارهای درمانی که بتواند وضعیت التهابی و اکسیداتیو ناشی از مصرف مت‌آمفتامین را بهبود بخشد، کمک کننده خواهد بود. در این زمینه بربرین به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده خانواده D1 و D2 دوپامین که نقش ضدالتهابی و ضد اکسایشی دارد^{۱۲} و همچنین فعالیت بدنی که سبب بهبود عملکرد قلبی^{۱۵} و وضعیت اکسیداتیو و التهابی^{۱۶} می‌شود، ممکن است از طریق تغییرات بیان ژن‌ها سودمند باشند. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر چهار هفته تمرین هوازی و مکمل بربرین بر بیان ژن‌های گیرنده دوپامین ۵ و PARP در بافت قلب موش‌های مواجهه یافته با مت‌آمفتامین انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن 160 ± 10 گرم خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی شاهرود در سال ۱۴۰۱ انجام شد.

مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی - واحد شاهرود (IR.IAU.SHAHROOD.REC.1402.016) قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

حیوانات به مدت یک هفته در سالن قرنطینه آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود با دمای محیطی ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و نور کنترل شده (چرخه ۱۲ ساعته روشنایی - تاریکی) نگهداری شدند. سپس موش‌های صحرایی با توجه به وزن، به‌طور تصادفی در پنج گروه شش‌تایی شامل: کنترل سالم، مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین + تمرین هوازی،

سوء مصرف مزمن مت‌آمفتامین، گزارش‌هایی مبنی بر دخالت مت‌آمفتامین بر آزادسازی دوپامین در فضای سیناپسی، پایین آمدن سطح گیرنده‌های دوپامینی و افزایش وابستگی به این ماده آمده است.^۵ در پژوهشی نشان داده شد که تنها چهار زیرگروه D1، D2، D4 و D5 از گیرنده‌های دوپامین را در بافت قلب می‌توان یافت که در اندوکارد، میوکارد و اپی‌کاردیوم تشخیص داده شده است. گیرنده‌های دوپامین در دیواره دهلیزها و بطن‌ها توزیع می‌شوند. دوپامین با ارسال سیگنال از طریق گیرنده‌های دوپامین، انقباض میوکارد و برون‌ده قلبی را بدون تغییر ضربان قلب افزایش می‌دهد.^۶ از طرفی مصرف مکرر مت‌آمفتامین باعث کاهش سنتز دوپامین و پایین آمدن گیرنده‌های آن می‌شود.^۷ پلی‌آدینوزین دی فسفات ریبوز پلیمراز (Poly [ADP-ribose] polymerase, PARP) آنزیمی است که در پاسخ به آسیب‌های DNA و مشکلات ژنتیکی نقش دارد. فعال‌سازی بیش از حد PARP1 ناشی از شکستن رشته DNA می‌تواند منجر به کاهش NAD⁺ شود و از سنتز بهینه ATP جلوگیری کند. نتیجه این امر می‌تواند تخلیه این ذخایر انرژی درون سلولی مهم و اختلال عملکرد سلولی و در نهایت مرگ سلولی شود.^۸ با توجه به اینکه مصرف کنندگان مت‌آمفتامین نارسایی‌های قلبی را تجربه می‌کنند؛^۴ به‌نظر می‌رسد PARP بتواند در این بیماران به عنوان یک پروتئین درگیر در مکانیسم اختلال قلبی عروقی مورد بررسی قرار گیرد. امروزه ورزش به‌عنوان یک استراتژی مهم غیردارویی و درمان کمکی یا پیشگیری‌کننده از بیماری‌های قلبی و عروقی در نظر گرفته می‌شود.^۹ شواهد نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند به عنوان یک تسریع‌کننده در پیشبرد رشد عصب‌شناختی عمل کرده و کاهش تولید کاتکولامین‌ها (دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین) را که به علت سوء مصرف داروها ایجاد شده‌اند؛ جبران کند. لذا این امکان وجود دارد که ورزش به عنوان عاملی کمک‌کننده در درمان اعتیاد و بهبود وضعیت افراد معتاد مورد استفاده قرار گیرد. ورزش آسیب پایانه‌های مونوآمینرژیک دوپامین و سروتونین را کاهش و سبب افزایش سطح آنها در خون می‌شود.^۱ مطالعه دیگری نشان داده که تمرین ورزشی می‌تواند علائم وابستگی در حیوانات معتاد را با آزادسازی مواد افیونی درون‌زا از طریق مکانیسم احتمالی، حساسیت به گیرنده‌های مواد افیونی کاهش دهد. به‌علاوه گزارش شده ورزش، علاوه بر آزادسازی پپتیدهای شبه افیونی درون‌زا، به‌ویژه بتا‌آندورفین‌ها با مکانیسم‌های مختلفی از جمله نروژنر، بی‌حوصلگی و تعدیل خلق در تسکین درد نقش دارد.^{۱۰} بربرین یکی از مکمل‌های به‌دست آمده از گیاه زرشک است که دارای اثراتی همچون اثر ضدافسردگی، ضدالتهابی، ضد درد، ضدسرطان، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، کاهنده فشارخون، کاهنده گلوکز و چربی، تنظیم کلسترول خون، بهبود عملکرد قلب و عروق و بهبود عملکرد کبد

جدول ۱: توالی و مشخصات پرایمرها			
نام ژن	توالی پیشرو	توالی معکوس	دما (درجه سانتی‌گراد)
PARP	ACTCATGCTACCACGCACAA	CTTGACACTGTGCTTGCCC	۵۹/۳
گیرنده دوپامین ۵	GCATCTACCGCATTGCACAG	GACATAGGCAGCAGCATCT	۵۷/۶۵

جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد بیان نسبی ژن‌های PARP و گیرنده دوپامین ۵ در مقایسه گروه مت‌آفتماین با گروه ورزش، بربرین و بربرین توام با ورزش				
متغیر	گروه‌ها	میانگین و انحراف استاندارد	کروسکال والیس H	P-value
بیان نسبی ژن PARP	مت‌آفتماین	۱/۱۷±۰/۳۰		
	ورزش	۱/۰۱±۰/۵۵	۲/۹۱۳	۰/۵۰۵
	بربرین	۰/۶۱±۰/۲۵		
بیان نسبی ژن گیرنده دوپامین ۵	بربرین و ورزش	۰/۶۷±۰/۳۰		
	مت‌آفتماین	۴/۵۰±۳/۸۷		
	ورزش	۴/۳۰±۱/۹۶	۰/۰۶۰	۰/۹۹۶
	بربرین	۲/۹۷±۱/۴۵		
	بربرین و ورزش	۳/۴۳±۱/۸۷		

منتقل و سپس به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد برده شد. سپس برای بررسی بیان ژن دوپامین ۵ و ژن PARP به آزمایشگاه تحقیقات مولکولی ارسال شد و با استفاده از کیت‌های مربوطه از طریق روش Real Time PCR میزان آنها بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده 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 میانگین تغییرات بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه و برای سنجش تغییرات بیان ژن‌ها به کار گرفته شد. توالی و مشخصات پرایمرها (شرکت Meta Bio، کره جنوبی) در جدول یک آمده است.

روش آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش، بعد از بررسی پیش‌فرض‌های استفاده از آزمون یعنی تعیین نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون شاپیروویلک و همچنین آزمون برابری واریانس‌ها (لوین)، برای مقایسه میانگین گروه کنترل و مت‌آفتماین از آزمون T مستقل (یا در صورت عدم نرمالیتی از آزمون یومن‌ویتنی) استفاده شد. برای مقایسه گروه مت‌آفتماین با سایر گروه‌ها به سبب عدم نرمالیتی یا عدم همگنی واریانس‌ها، از آزمون کروسکال‌والیس استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS-24 انجام شد. سطح معنی‌داری در تمام مراحل کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در بیان ژن PARP گروه آفتماین (۲/۰۲±۰/۶۵) نسبت به گروه کنترل (۱/۰۲±۰/۲۴) و در بیان ژن گیرنده دوپامین ۵ گروه آفتماین (۵/۷۴±۴/۹۴) در مقایسه با گروه کنترل (۴/۷۶±۲/۶۳) اختلاف آماری معنی‌داری یافت نشد.

در بیان هر دو ژن PARP و گیرنده دوپامین ۵ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. به طوری که بیان ژنی متغیرهای PARP و گیرنده دوپامین ۵ متعاقب فعالیت ورزشی به ترتیب شامل

مت‌آفتماین+ بربرین و مت‌آفتماین+ تمرین هوازی+ بربرین تقسیم‌بندی شدند.

پروتکل القاء مت‌آفتماین، مصرف بربرین و تمرین هوازی

مت‌آفتماین از شرکت سیگما آلد ریچ خریداری و در نرمال سالین ۰/۹ درصد محلول شد. القاء مت‌آفتماین به صورت تزریق درون صفاقی به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، به مدت ۵ روز انجام شد.^{۱۷} ۴۸ ساعت پس از القاء مت‌آفتماین در تمامی گروه‌ها (به جز گروه کنترل)، گروه‌ها بر اساس نوع مداخله، مکمل بربرین یا تمرین هوازی و یا هر دو را به مدت چهار هفته دوره ترک مت‌آفتماین دریافت کردند. گروه‌های کنترل و مت‌آفتماین نیز در طول این چهار هفته ترک مت‌آفتماین در قفس‌های خود قرار داشته و هیچگونه مداخله‌ای دریافت نکردند. دوز مصرفی بربرین ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم^{۱۸} به صورت محلول در آب آشامیدنی در دوره چهار هفته‌ای ترک در نظر گرفته شد. پروتکل تمرین هوازی به صورت تمرین استقامتی روی تردمیل جوندگان (دانش سالار ایرانیان) 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. برنامه اصلی تمرین هوازی شامل یک برنامه دویدن روی تردمیل به مدت ۴ هفته، ۶ روز در هفته (در مجموع ۲۴ جلسه) با سرعت ثابت ۲۵ متر بر دقیقه، به مدت ۳۰ دقیقه در روز بود.^{۱۹} جلسات تمرین بین ساعت ۹ تا ۱۲ صبح اجرا شد.

نمونه برداری و سنجش بیان ژن

پس از پایان ۴ هفته تمرین و دریافت پروتکل در نهایت با بیهوش کردن موش‌های صحرایی، نمونه بافت قلب جداسازی شد. سپس نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌های صحرایی بلافاصله بعد از شستشو با سالین داخل تیوپ حاوی RNA later برای جلوگیری از تخریب قرار گرفت و به درون نیتروژن مایع موجود در تانک ازت

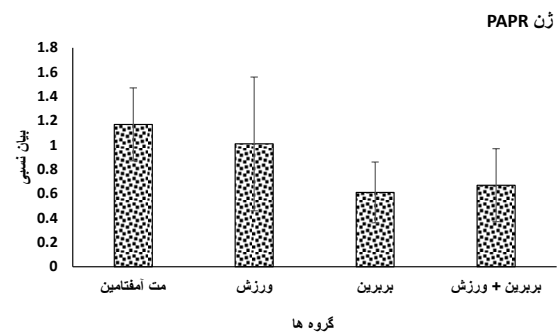
ترک مت‌آمفتامین بدون هیچ مداخله‌ای ممکن است کمی از آسیب‌های ناشی از مت‌آمفتامین را جبران کند و یکی از دلایل احتمالی عدم مشاهده تغییر معنی‌دار ژن‌های مورد مطالعه در این تحقیق ممکن است این دوره ترک چهار هفته‌ای بدون مداخله بعد از القاء مت‌آمفتامین باشد که ممکن است برخی تغییرات ژنی ناشی از مت‌آمفتامین را جبران کرده باشد و ما نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری را در بیان این ژن‌ها مشاهده نکردیم. ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر در مطالعه‌ای اثر مصرف کوکائین بر بیان ژن PARP-1 در هسته آکومبانس موش نر افزایش معنی‌داری نشان داد.^{۲۰} در پژوهشی به بررسی ژن PARP-1 در قشر پیش‌پیشانی موش‌های نر وابسته به الکل پرداخته شد و الکل باعث افزایش بیان ژن PARP-1 در این ناحیه از مغز موش گردید.^{۲۱} در مطالعه دیگری میزان بیان ژن PARP-1 طی هایپرتروفی فیزیولوژی و پاتولوژی در جوندگان و انسان بررسی شد. این پژوهشگران بیان کردند که میزان بیان این ژن در موش‌های سالم تمرین کرده و در موش‌ها و انسان‌های دچار نارسایی قلبی، بالا است و رابطه مستقیمی بین هایپرتروفی پاتولوژی و فعالیت PARP-1 موش‌های دچار نارسایی قلبی وجود دارد.^{۲۲}

با توجه به ارزیابی ما، مکانیسم‌های تمرینات ورزشی و مصرف مکمل بربرین در مقابله با تغییرات ژن PARP قلبی در بیماران و افراد معتاد به مواد مخدر روشن نشده است و در این زمینه مطالعه‌ای صورت نگرفته است.

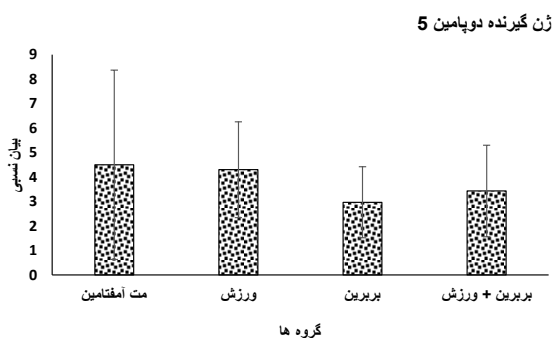
در رابطه با مکانیسم‌های احتمالی، عضله قلب به عنوان یک بافت اکسیداتیو و با فعالیت مداوم یکی از بافت‌های مستعد برای بروز آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از ROS است.^{۲۳} مت‌آمفتامین از طریق افزایش کاتکولامین‌ها باعث افزایش ضربان قلب، فشارخون، انقباض‌پذیری میوکاردی، اسپاسم عروقی و احتمالاً باعث افزایش ROS، التهاب و کاهش اتساع عروقی به واسطه NO می‌شود.^{۲۴} PARP-1 در پاسخ به آسیب DNA در اثر تولید رادیکال‌های آزاد فعال می‌شود و افزایش فعالیت آن و سنتز PARP باعث التهاب می‌شود.^{۲۵} افزایش فعالیت و متعاقب آن افزایش سنتز PARP، منجر به افزایش فسفوریلاسیون AMPK برای تلاش در حفظ انرژی سلول می‌شود.^{۲۶} همچنین در پژوهشی نشان داده شد که تمرین هوازی همراه با مصرف بربرین اثر مضاعفی بر بهبود نشانگرهای استرس اکسیداتیو بافت قلب موش دارد.^{۱۶} لذا در پژوهش حاضر ممکن است مکمل بربرین و همچنین تمرین ورزشی در ترکیب با بربرین با بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در موش‌های معتاد توانسته باشد تا حدی این آنزیم آسیب‌زا (PARP) را کاهش دهد که البته این کاهش به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد که مصرف مت‌آمفتامین تغییر

مکمل بربرین به ترتیب شامل $۱/۰۱ \pm ۰/۵۵$ و $۴/۳۰ \pm ۱/۹۶$ ، مداخله ترکیبی به ترتیب شامل $۰/۶۱ \pm ۰/۲۵$ و $۲/۹۷ \pm ۱/۴۵$ و نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۱: تغییرات بیان نسبی ژن PARP در مقایسه گروه مت‌آمفتامین با گروه ورزش، بربرین و بربرین توأم با ورزش



نمودار ۲: تغییرات بیان نسبی ژن گیرنده دوپامین ۵ در مقایسه گروه مت‌آمفتامین با گروه ورزش، بربرین و بربرین توأم با ورزش

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، مصرف مت‌آمفتامین باعث ایجاد تغییرات معنی‌داری در بیان ژن PARP قلبی نسبت به گروه کنترل نگردید. همچنین مداخلاتی به مدت چهار هفته در دوره ترک مت‌آمفتامین همچون تمرین هوازی، مصرف مکمل بربرین و ترکیب تمرین هوازی با مصرف بربرین سبب ایجاد تغییرات معنی‌داری در بیان ژن PARP در مقایسه با گروه مت‌آمفتامین نشد.

یافته‌های پژوهش حاضر با یافته‌های شهرآبادی و همکاران همسو است که در آن مصرف مزمن (۲۱ روزه) مت‌آمفتامین در موش‌هایی که بلافاصله پس از دوره القاء مت‌آمفتامین کالبد شکافی شدند؛ باعث افزایش بیان ژن PARP-1 قلبی نسبت به گروه شم (کنترل با تزریق دارونما) گردید؛ اما بیان این ژن در موش‌هایی که بعد از القاء مت‌آمفتامین، در دوره ترک ۹ هفته بدون مداخله بودند و سپس کالبد شکافی شدند؛ تغییر معنی‌داری نداشت. همچنین تمرینات تناوبی با شدت بالا به مدت هشت هفته در دوره ترک نیز نتوانست تغییر معنی‌داری در بیان این ژن نسبت به سایر گروه‌ها ایجاد کند.^{۱۴} بنابراین نکته قابل توجه که بایستی در نظر داشت آن است که صرفاً

دوپامین شده باشد که البته در مطالعه حاضر میزان دوپامین و وضعیت اکسیدانی سنجیده نشده است.

بربرین یک آنتاگونیست گیرنده خانواده D1 و D2 دوپامین است که می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را سرکوب کرده و در مبارزه با بیماری‌های التهابی مورد استفاده قرار گیرد.^{۱۱} لذا بربرین می‌تواند با اثر ضدالتهابی خود در مطالعه حاضر به عنوان آنتاگونیست گیرنده دوپامین ۵، بیان این گیرنده را کاهش داده که این کاهش معنی‌دار نبود و البته در مطالعه حاضر وضعیت التهابی مورد سنجش قرار نگرفته است. مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مت‌آفتماین، بربرین و تمرین هوازی بر گیرنده دوپامین ۵ و PARP به ویژه در قلب هنوز به اندازه کافی روشن نیستند و درک تعامل بین این عوامل و مسیرهای سیگنالی آن نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

در مطالعه نصرتی مشاهده تغییرات هیستوپاتولوژیک توسط میکروسکوپ نوری نشان داد که القاء مت‌آفتماین توانست اثرات تخریبی در سلول و بافت قلبی و همچنین پرخونی و التهاب ایجاد کند. در حالی که تمرین هوازی، مصرف مکمل بربرین و به ویژه ترکیب تمرین هوازی با مکمل بربرین توانست سبب بهبود در ساختار بافت قلبی شده و وضعیت پرخونی و التهاب را کاملاً از بین ببرد.^{۲۹} بنابراین ممکن است ژن‌های PARP و گیرنده دوپامین ۵ در مکانیسم ایجاد اختلال در قلب ناشی از مت‌آفتماین دخالت چندانی نداشته باشند و همان‌طور که در این تحقیق مشاهده کردیم؛ دچار تغییر چشمگیری نشوند.

برای بررسی تغییرات ژنی دقیق در بافت قلب و اثربخشی مداخلات نیاز به مطالعات بیشتری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که القاء کوتاه‌مدت (۵ روزه) مت‌آفتماین تغییر معنی‌داری در بیان ژن‌های گیرنده دوپامین ۵ و PARP در قلب موش‌های صحرایی ماده ایجاد نکرد. بنابراین مداخلات درمانی همچون تمرین هوازی، مکمل بربرین و ترکیب آنها در دوره ترک نیز تغییری در بیان این ژن‌ها ایجاد نکرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه خانم زهرا آقاجانی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی و تغذیه ورزشی از دانشکده انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود بود. بدین وسیله از همه افرادی که در اجرای این مطالعه ما را یاری کردند؛ صمیمانه تشکر می‌کنیم. هیچ‌کدام از نویسندگان تعارض منافع برای انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Arazi H, Damirchi A, Poulab E. [The effect of seven weeks of combined (aerobic-resistance) training on blood levels of

معنی‌داری در بیان ژن گیرنده دوپامین ۵ نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد و مداخلاتی همچون مصرف چهار هفته تمرین هوازی و مکمل بربرین به تنهایی و در ترکیب با هم در دوره ترک نیز تغییر معنی‌داری در بیان ژن گیرنده دوپامین ۵ در مقایسه با گروه مت‌آفتماین ایجاد نکرد.

سیستم دوپامین نقش اساسی در تغییرات رفتاری ناشی از مت‌آفتماین دارد؛ اما سطوح بیان انواع مختلف گیرنده‌های دوپامین به‌ویژه در قلب نمونه‌های حیوانی معتاد به مت‌آفتماین نامشخص است. با این وجود بیان گیرنده‌های دوپامین مغزی در مبتلایان به اعتیاد در چندین پژوهش مورد بررسی قرار گرفته است. در همین راستا محققینی گزارش کردند که تغییرات در سطوح بیان گیرنده‌های دوپامین نوع ۲ در سوء مصرف کنندگان مت‌آفتماین، کوکائین، هروئین و الکل حتی ماه‌ها پس از ترک مشاهده شده است.^{۲۶} در پژوهش دیگری نشان داد که سوء مصرف مت‌آفتماین با نقص دوپامین‌ژیک جسم مخطط مرتبط است. ورزش آسیب عصبی شیمیایی ناشی از مت‌آفتماین را در مغز موش کاهش می‌دهد و یک مشاهدات اولیه نشان می‌دهد که ورزش در دسترس بودن گیرنده‌های دوپامین ۲ و ۳ جسم مخطط را در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون افزایش می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین ورزشی ساختار یافته می‌تواند کمبود گیرنده‌های دوپامین ۲ و ۳ جسم مخطط را در مصرف کنندگان مت‌آفتماین بهبود بخشد.^{۲۷} باین حال سیستم دوپامین - گیرنده دوپامین به‌طور گسترده در زمینه علوم اعصاب و در بخش‌های مختلف مغزی مورد بررسی قرار گرفته است؛ اما پرداختن به گیرنده‌های مختلف دوپامینی در اندام‌های دیگر به‌ویژه در قلب نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

گیرنده‌های خانواده D1 دوپامین (D1 و D5) به پروتئین‌های Gs متصل شده که به محض فعال‌سازی، آدنیلیل سیکلاز را تحریک کرده و تشکیل CAMP را افزایش داده و پروتئین کیناز A (PKA) را فعال می‌کند.^{۲۸} از طرفی تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ممکن است در اثرات مت‌آفتماین بر رهایش دوپامین اثر بگذارد و آنتی‌اکسیدان‌ها (مانند بربرین) از رهایش دوپامین ناشی از مت‌آفتماین ممانعت می‌کنند.^{۱۳} بنابراین از آنجایی که میزان رهایش دوپامین ممکن است بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی خود اثر بگذارد؛ این احتمال وجود دارد که در تحقیق حاضر افزایش رهایش دوپامین و متعاقب آن افزایش اکسیدان‌ها در اثر مصرف مت‌آفتماین سبب افزایش غیرمعنی‌دار گیرنده‌های دوپامین ۵ شده باشد و مصرف مکمل بربرین به تنهایی و همراه با تمرینات هوازی، با بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش غیرمعنی‌دار گیرنده

serotonin and dopamine and physical fitness factors of addicted men to methamphetamine during rehabilitation]. Daneshvar Medicine. 2016;24(1):21-28. [Article in Persian]

2. Kolluru GK, Glawe JD, Pardue S, Kasabali A, Alam S, Rajendran S, et al. Methamphetamine causes cardiovascular dysfunction via cystathionine gamma lyase and hydrogen sulfide depletion. *Redox Biol.* 2022 Nov;57:102480. doi: 10.1016/j.redox.2022.102480.
3. Akhgari M, Mobaraki H, Etemadi-Aleagha A. Histopathological study of cardiac lesions in methamphetamine poisoning-related deaths. *Daru.* 2017 Feb;25(1):5. doi: 10.1186/s40199-017-0170-4.
4. Kevil CG, Goeders NE, Woolard MD, Bhuiyan MS, Dominic P, Kolluru GK, et al. Methamphetamine Use and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Sep;39(9):1739-46. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312461.
5. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Apr;191(3):391-431. doi: 10.1007/s00213-006-0578-x.
6. Cavallotti C, Mancone M, Bruzzone P, Sabbatini M, Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart Vessels.* 2010 Sep;25(5):432-37. doi: 10.1007/s00380-009-1224-4.
7. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:681-98. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140.
8. Booz GW. PARP inhibitors and heart failure--translational medicine caught in the act. *Congest Heart Fail.* 2007 Mar-Apr;13(2):105-12. doi: 10.1111/j.1527-5299.2007.06595.x.
9. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ.* 2004 Jan 24;328(7433):189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE.
10. Arazi H, Dadvand SS, Suzuki K. Effects of exercise training on depression and anxiety with changing neurotransmitters in methamphetamine long term abusers: A narrative review. *Biomedical Human Kinetics.* 2022; 14(1): 117-26. doi: 10.2478/bhk-2022-0015.
11. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Aug;12(8):1113-24. doi: 10.1517/14712598.2012.704014.
12. Kawano M, Takagi R, Kaneko A, Matsushita S. Berberine is a dopamine D1- and D2-like receptor antagonist and ameliorates experimentally induced colitis by suppressing innate and adaptive immune responses. *J Neuroimmunol.* 2015 Dec;289:43-55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.10.001.
13. Hedges DM, Obray JD, Yorgason JT, Jang EY, Weerasekara VK, Uys JD, et al. Methamphetamine Induces Dopamine Release in the Nucleus Accumbens Through a Sigma Receptor-Mediated Pathway. *Neuropsychopharmacology.* 2018 May;43(6):1405-14. doi: 10.1038/npp.2017.291.
14. Shahrabadi H, Haghghi 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]. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2022;14(1):45-51. doi: 10.52524/nkums.14.1.45. [Article in Persian]
15. Bo B, Zhou Y, Zheng Q, Wang G, Zhou K, Wei J. The Molecular Mechanisms Associated with Aerobic Exercise-Induced Cardiac Regeneration. *Biomolecules.* 2020 Dec;11(1):19. doi: 10.3390/biom11010019.
16. Sadighi A, Abdi A, Azarbayjani MA, Barari A. [Effect of Aerobic Training and Berberine Chloride Supplementation on Oxidative Stress Indices in the Heart Tissue of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats]. *J. Ilam Uni. Med. Sci.* 2020;28(4):54-65. doi: 10.29252/sjimu.28.4.54. [Article in Persian]
17. Tokunaga I, Kubo S, Ishigami A, Gotohda T, Kitamura O. Changes in renal function and oxidative damage in methamphetamine-treated rat. *Leg Med (Tokyo).* 2006 Jan;8(1):16-21. doi: 10.1016/j.legalmed.2005.07.003.
18. Rezaeian L, Khaksari M, Rafeie R, Kalalian Moghaddam H. Neuroprotective Effects of Berberine Hydrochloride on Methamphetamine-induced Cognitive Dysfunction: Immunohistochemical and Behavioral Studies in Rats. *Basic Clin Neurosci.* 2022 Jul-Aug;13(4):443-53. doi: 10.32598/bcn.2021.1444.2.
19. Sajadi A, Amiri I, Gharebaghi A, Komaki A, Asadbegi M, Shahidi S, et al. Treadmill exercise alters ecstasy- induced long-term potentiation disruption in the hippocampus of male rats. *Metab Brain Dis.* 2017 Oct;32(5):1603-1607. doi: 10.1007/s11011-017-0114-1.
20. Scobie KN, Damez-Werno D, Sun H, Shao N, Gancarz A, Panganiban CH, et al. Essential role of poly(ADP-ribosyl)ation in cocaine action. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb;111(5):2005-10. doi: 10.1073/pnas.1319703111.
21. Vallerini GP, Cheng YH, Chase KA, Sharma RP, Kusumo H, Khakhkhar S, et al. Modulation of Poly ADP Ribose Polymerase (PARP) Levels and Activity by Alcohol Binge-Like Drinking in Male Mice. *Neuroscience.* 2020 Nov;448:1-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.09.010.
22. Pillai JB, Russell HM, Raman J, Jeevanandam V, Gupta MP. Increased expression of poly(ADP-ribose) polymerase-1 contributes to caspase-independent myocyte cell death during heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Feb;288(2):H486-96. doi: 10.1152/ajpheart.00437.2004.
23. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol.* 2007 Apr;117(1):16-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.076.
24. Ke Y, Wang C, Zhang J, Zhong X, Wang R, Zeng X, et al. The Role of PARPs in Inflammation-and Metabolic-Related Diseases: Molecular Mechanisms and Beyond. *Cells.* 2019 Sep;8(9):1047. doi: 10.3390/cells8091047.
25. Ethier C, Tardif M, Arul L, Poirier GG. PARP-1 modulation of mTOR signaling in response to a DNA alkylating agent. *PLoS One.* 2012;7(10):e47978. doi: 10.1371/journal.pone.0047978.
26. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology.* 2009;56 Suppl 1(Suppl 1):3-8. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.05.022.
27. Roberts BM, Seymour PA, Schmidt CJ, Williams GV, Castner SA. Amelioration of ketamine-induced working memory deficits by dopamine D1 receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Jun;210(3):407-18. doi: 10.1007/s00213-010-1840-9.
28. Miyamoto Y, Iida A, Sato K, Muramatsu S, Nitta A. Knockdown of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens core suppresses methamphetamine-induced behaviors and signal transduction in mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct;18(4):pyu038. doi: 10.1093/ijnp/pyu038.
29. Nosrati Z. [The effect of endurance activity associated with berberine hydrochloride supplementation on histopathological changes of heart tissue and aerobic capacity in rats receiving methamphetamine]. MA Thesis. Shahrood Branch, Islamic Azad University, Iran. 2022. [Persian]