

Histopathology Examination of the Hippocampus in Rats Receiving Methamphetamine Simultaneously with Aerobic Exercise and the Protective Effects of Berberine Hydrochloride

Armin Hosseinzade Siahkolae¹, Soheil Shahramirad¹, Aref Arminfar¹, Faeze Shaabani¹, Hessamedin Babaei¹, Leila Khojasteh², Behrooz Yahyaei^{2,3*}

1. Student, Department of Medical Sciences, Student Research Committee, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran
2. Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran
3. Assistant Professor, Department of Medical Sciences, Biological Nanoparticles in Medicine Research center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Received: 2024/08/29

Accepted: 2024/12/23

Abstract

Introduction: Methamphetamine is a potent central nervous system stimulant, and prolonged use can lead to dependency. The hippocampus, a part of the limbic system, consists of densely packed neurons arranged in the depth of the temporal lobe. Given the widespread consumption of methamphetamine and the importance of the hippocampus in sensory-motor functions, we conducted the present study.

Materials and Methods: In this experimental laboratory study, 40 female Wistar rats were randomly divided into five groups of eight: a control group, a methamphetamine group, a methamphetamine with aerobic exercise group, a methamphetamine with berberine hydrochloride group, and a methamphetamine with aerobic exercise and berberine hydrochloride group. Following anesthesia induction, hippocampal samples were isolated and examined under a light microscope.

Results: Histopathological analysis revealed significant tissue disorganization and prominent vascular dilation in the hippocampal region of methamphetamine-treated subjects. The methamphetamine with the exercise group exhibited tissue disorganization accompanied by slight hyperemia. In the methamphetamine group with berberine hydrochloride, cellular integrity was better than in the methamphetamine group, although hyperemia and vascular dilation were still evident. Compared to the group receiving berberine alone, the methamphetamine, exercise, and berberine hydrochloride group demonstrated improved activity and morphology with less hyperemia.

Conclusion: Methamphetamine has detrimental effects on hippocampal tissue, disrupting cellular integrity and leading to hyperemia and vascular dilation. The simultaneous use of berberine hydrochloride and exercise yields more effective outcomes than using either intervention alone.

***Corresponding Author:** Behrooz Yahyaei

Address: Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Tel: +982332391890

E-mail: behroozyahyaei@yahoo.com

Keywords: Methamphetamine, Histopathology, Hippocampus, Berberine hydrochloride, Aerobic exercise

How to cite this article: Siahkolae.A.H, Shahramirad.S, Arminfar.A , Shaabani.F, Babaei.H, Khojasteh,.L Yahyaei.B. Histopathology Examination of the Hippocampus in Rats Receiving Methamphetamine Simultaneously with Aerobic Exercise and the Protective Effects of Berberine Hydrochloride, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 32(3):337-349. DOI: 10.30468/jsums.2025.7888.3126.

Introduction

Methamphetamine is a highly potent central nervous system stimulant known for inducing severe dependency and addiction with prolonged use. This drug significantly increases the release of neurotransmitters, such as dopamine, leading to heightened feelings of euphoria and increased energy. However, chronic methamphetamine use can result in devastating consequences for both physical and mental health, including neurotoxicity, cognitive impairments, and alterations in mood and behavior. One of the critical brain regions affected by methamphetamine is the hippocampus, which is a crucial component of the limbic system located in the temporal lobe of the brain. The hippocampus is densely populated with neurons and plays a vital role in various functions, including memory formation, emotional regulation, and sensory-motor integration.

Given the widespread abuse of methamphetamine and its detrimental effects on the hippocampus, understanding ways to mitigate this damage is of paramount importance. Recent research has highlighted the potential of berberine hydrochloride, an alkaloid derived from several plant species, to exhibit neuroprotective properties. Berberine has garnered attention in the scientific community for its ability to promote neuronal health and protect against various forms of neurotoxicity. Its mechanisms of action may involve antioxidant effects, anti-inflammatory properties, and enhancement of neuronal survival pathways.

In light of the significant implications of methamphetamine abuse on the hippocampus and the promising neuroprotective potential of berberine hydrochloride, our study was meticulously designed to investigate the effects of berberine on hippocampal neurons exposed to methamphetamine. We aimed to explore whether berberine could attenuate the neurotoxic effects induced by methamphetamine and promote neuronal survival and functional recovery. By assessing various neurobiological markers, cognitive functions, and behavioral outcomes, we hope to contribute valuable insights into potential therapeutic interventions for individuals suffering from methamphetamine dependency and its associated cognitive deficits. This research holds the promise of enhancing our understanding of the neurobiological consequences of

methamphetamine abuse and paving the way for the development of effective treatment strategies that harness the neuroprotective properties of compounds like berberine hydrochloride.

Methodology

In this experimental laboratory investigation, 40 female Wistar rats were randomly assigned to five groups: a control group, a methamphetamine group, a methamphetamine with aerobic exercise group, a methamphetamine with berberine hydrochloride group, and a methamphetamine with aerobic exercise and berberine hydrochloride group. Rats were administered intraperitoneally with methamphetamine at a dose of 15 mg every 12 hours for 4 days. Additionally, berberine hydrochloride was injected intraperitoneally in a dose of 100 mg per kilogram daily for 4 weeks into the recipient groups. The aerobic exercise protocol consisted of treadmill running for rodents, including an 8-week running program with increasing intensity from 15 minutes to 50 minutes. In this exercise regimen, the maximum daily speed increased from 12 cm/s to 54 cm/s, with a 5% incline introduced in the fourth week. Following anesthesia induction, hippocampal samples were extracted and examined using a light microscope.

Results

The findings of the study revealed significant alterations in the hippocampal structure of subjects exposed to methamphetamine. Specifically, tissue disorganization and vascular dilation were prominently observed in the hippocampus of the methamphetamine-only group, indicating that the neurotoxic effects of methamphetamine lead to detrimental changes in the brain's architecture, potentially affecting cognitive and emotional functions regulated by the hippocampus.

In contrast, the group that engaged in exercise while receiving methamphetamine displayed a somewhat different profile. Although these subjects also exhibited tissue disorganization, there was evidence of slight hyperemia, suggesting that while exercise may not completely counteract the adverse effects of methamphetamine on tissue structure, it may mitigate vascular responses.

The group administered berberine hydrochloride alongside methamphetamine showed notable improvements in cellular integrity compared to the methamphetamine-only group. While hyperemia and vascular dilation were still present, the overall cellular condition appeared less compromised, highlighting the potential protective effects of berberine hydrochloride in preserving aspects of cellular health in the presence of methamphetamine's neurotoxic effects.

Furthermore, the most promising results were observed in the group that received a combination of methamphetamine, exercise, and berberine hydrochloride. This group demonstrated enhanced activity levels, better morphological characteristics, and a reduction in hyperemia compared to the group that solely received berberine hydrochloride. The synergistic effects of combining exercise with berberine hydrochloride seem to provide a more robust protective mechanism against the harmful impact of methamphetamine, suggesting that both physical activity and pharmacological intervention can work together to promote better outcomes for brain health.

These findings underscore the complex interplay between substance exposure, exercise, and potential neuroprotective agents, pointing to important implications for therapeutic strategies aimed at mitigating the effects of methamphetamine use. Further research is warranted to explore the underlying mechanisms driving these observations and assess the long-term benefits of such combined interventions in preclinical and clinical settings.

Discussion

The study revealed that the hippocampus in the control group displayed a normal structure. In contrast, the methamphetamine group exhibited significant tissue disruption and cellular disorganization, accompanied by indications of hyperemia and vascular dilation. Exercise did not lead to recovery in the methamphetamine group, but the addition of berberine hydrochloride improved cellular organization and integrity, reducing hyperemia.

Previous studies corroborate these findings, with Omamuyovwi et al. (2011) showing cell vacuolation and damage in methamphetamine-treated rats, and Alizadeh et al. (2020) linking

methamphetamine use to spatial memory disruption and altered hippocampal signaling. Rezaeian et al. (2020) demonstrated that berberine reduced addiction-related behaviors and exhibited neuroprotective effects. Li et al. (2022) found that moderate exercise reduced inflammatory markers related to methamphetamine. Park et al. (2016) noted that exercise mitigated blood-brain barrier permeability issues caused by methamphetamine.

In our study, similar to Park et al., exercise did not improve tissue condition, confirming persistent hippocampal damage from methamphetamine.

Conclusion

In conclusion, the results obtained from the present study indicate that methamphetamine induces morphological changes, including irregularities, alterations in cell size and dispersion, cellular necrosis, hemorrhage, and vascular dilation in hippocampal tissue. Although aerobic exercise alongside methamphetamine still exhibited the aforementioned morphological changes, hemorrhage, and vascular dilation, the use of berberine hydrochloride in combination with methamphetamine resulted in better tissue integrity and organization compared to the methamphetamine group alone, albeit with increased vascularity and blood flow. The combination of aerobic exercise and berberine hydrochloride alongside methamphetamine minimized morphological changes and maintained acceptable cell organization and integrity. However, tissue still exhibited alterations compared to the control group, and signs of inflammation were also noted. Considering these findings, while the concurrent use of berberine hydrochloride and aerobic exercise alongside methamphetamine is more effective in reducing tissue manifestations caused by methamphetamine when employed separately, there remains a residual morphological impact of methamphetamine on the hippocampus. This suggests that the proposed strategies and treatments may not fully mitigate the effects of methamphetamine.

Acknowledgment

We express our sincere gratitude to all those who contributed to the development and completion of this article. Special thanks to the Student Research Committee of Islamic Azad University of

Shahrood for their invaluable support and guidance throughout the research process. We are also grateful to our colleagues and friends for their constructive feedback and encouragement, which greatly enhanced the quality of this work.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.

تاثیر هیستوپاتولوژی هیپوکامپ در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده متامفتامین: هم‌زمان با فعالیت هوازی و بررسی اثرات محافظتی بربرین هیدروکلراید

آرمین حسین زاده سیاهکلایی^۱، سهیل شهرامی راد^۱، عارف آرمین فر^۱، فائزه شعبانی^۱، حسام‌الدین بابایی^۱، لیلا خجسته^۲، بهروز یحیایی^{۲*}

۱. دانشجو، گروه پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران
۲. استادیار، گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران
۳. استادیار، گروه پزشکی، مرکز تحقیقات نانو ذرات بیولوژیک در پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۰۸

چکیده

زمینه و هدف: متامفتامین یک محرک سیستم عصبی مرکزی است که استفاده طولانی مدت آن منجر به وابستگی می‌شود. هیپوکامپ به‌عنوان جزئی از دستگاه لیمبیک به‌صورت نورون‌های متراکم در عمق لوب گیجگاهی جای گرفته است. با توجه به گستردگی سوءمصرف متامفتامین و اهمیت هیپوکامپ در عملکرد حسی-حرکتی مصمم به انجام مطالعه حاضر شدیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۴۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار در ۵ گروه ۸ تایی به‌صورت تصادفی شامل: گروه کنترل، گروه متامفتامین، گروه متامفتامین با ورزش هوازی، گروه متامفتامین با بربرین هیدروکلراید و گروه متامفتامین با ورزش هوازی و بربرین هیدروکلراید تقسیم شدند. پس از القای بیهوشی نمونه‌های هیپوکامپ جدا شده و به‌وسیله میکروسکوپ نوری تحت بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در گروه متامفتامین در هیپوکامپ بی‌نظمی بافتی و اتساع عروقی مشاهده شد. در گروه متامفتامین با ورزش بی‌نظمی بافتی همراه با اندکی پرخونی مشاهده شد. در گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید انسجام سلولی از گروه متامفتامین بهتر بوده اما پرخونی و اتساع عروق رؤیت شد. گروه دریافت‌کننده متامفتامین، فعالیت ورزشی و بربرین هیدروکلراید در مقایسه با گروه دریافت‌کننده بربرین به‌تنهایی نظم و مورفولوژی مناسب‌تر و پرخونی کمتری مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: متامفتامین اثرات مخربی بر بافت هیپوکامپ برجای می‌گذارد بطوریکه انسجام سلولی را از بین برده و باعث پرخونی و اتساع عروقی می‌شود. به‌کارگیری هم‌زمان بربرین هیدروکلراید و ورزش نسبت به استفاده تنهایی هرکدام از آن‌ها مؤثرتر بود.

* نویسنده مسئول: بهروز

یحیایی

نشانی: گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران
تلفن: +۹۸۲۳۳۳۳۹۱۸۹۰
رایانامه:

behroozyahyaei@yahoo.com

شناسه ORCID:

0000-0002-6495-2911

شناسه ORCID نویسنده اول:

0009-0001-7149-084X

DOI:
10.30468/jsms.2025.7888.
3126

کلیدواژه‌ها:

بربرین
هیدروکلراید،
متامفتامین، ورزش هوازی،
هیپوکامپ، هیستوپاتولوژی

۱. مقدمه

افزایش آزادسازی سروتونین و دوپامین و مانع باز جذب آن در فضای سیناپسی می‌شود (۱،۲،۳). اثرات کوتاه‌مدت و بلندمدت استفاده از MA برای سلامتی شامل سکتة مغزی، آریتمی قلبی، مشکلات معده، لرزش، اضطراب، بی‌خوابی، پارانوئا، توهمات و

متامفتامین دومین ماده مخدر غیرقانونی محبوب در سراسر جهان و به‌عنوان مشتقی از آمفتامین، آگونست غیرمستقیم گیرنده‌های دوپامین، نور آدرنالین و سروتونین است و باعث

Copyright © 2025 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۲، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۴، ص ۳۳۷-۳۴۹
آدرس سایت: <http://jsms.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپا الکترونیکی: ۱۳۷۵-۲۸۲۱

شرایط نگهداری برای تمامی حیوانات کاملاً یکسان و مناسب با درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد بوده است. تمامی موش‌های صحرایی در شرایط یکسان (غذای مخصوص موش شرکت خوراک دام پارس تهران و آب شهری در شیشه‌های آب‌خوری) تغذیه می‌شدند.

این موش‌های صحرایی به مدت ۱ هفته در شرایط ذکرشده جهت عادت و حذف عوامل تأثیرگذار محیطی نگهداری و پس از آن به‌طور جداگانه در قفس‌های استاندارد مجزا قرار داده شدند. نمونه آماری این تحقیق، به روش نمونه‌گیری انتخابی هدف‌دار با توجه به شرایط وزنی، سنی و جنسیت انجام شد. در ادامه با توجه به وزن، حیوانات به‌صورت کاملاً تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی، گروه کنترل سالم، گروه دریافت دز متامفتامین، گروه دریافت دز متامفتامین همراه با فعالیت هوازی، گروه دریافت دز متامفتامین همراه با بربرین هیدروکلراید و گروه دریافت دز متامفتامین همراه با فعالیت هوازی و بربرین هیدروکلراید تقسیم‌بندی شدند.

تزریق‌ها: تزریق متامفتامین به‌صورت داخل صفاقی یا Intraperitoneal به میزان ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ روز هر ۱۲ ساعت به موش‌های صحرایی انجام گرفت. بربرین هیدروکلراید نیز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی به مدت ۴ هفته هرروز به گروه‌های دریافت‌کننده تزریق گردید. پروتکل تمرین هوازی که به‌صورت تمرین روی تردمیل مخصوص جوندگان است که شامل یک برنامه دویدن ۸ هفته‌ای با شدت فزاینده است که کل زمان اجرای تمرین از ۱۵ دقیقه به ۵۰ دقیقه افزایش یافته بود. در تمرین مذکور حداکثر سرعت روزانه از ۱۲ سانتی متر بر ثانیه به ۵۴ سانتی متر بر ثانیه افزایش و در هفته چهارم با شیب ۵ درصد در نظر گرفته شده است.

القای بیهوشی و نمونه‌برداری: در ادامه ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و دریافت بربرین هیدروکلراید، بعد از وزن‌کشی، نمونه‌ها با دریافت داروی بیهوشی کتامین و زایلازین به‌منظور ایجاد بیهوشی و بی‌دردی به‌صورت درون صفاقی و بر اساس دستورالعمل‌های کمیته اخلاق، بی‌هوش و خون از بطن چپ حیوان گرفته‌شده و بافت قلب جدا و در ادامه بافت مورد مطالعه از مغز از طریق شکافتن جمجمه استخراج‌شده و در محلول فرمالدئید ۱۰ درصد قرار گرفت. بافت بعد از ۲۴ ساعت فیکس شدن به آزمایشگاه مربوطه برای تهیه لازم فرستاده شده است. جهت بررسی داده‌های هیستوپاتولوژیکی از میکروسکوپ نوری استفاده شده است.

تغییرات ساختاری در مغز است. استفاده از MA توسط زنان باردار می‌تواند باعث کندی رشد شود. تولد زودرس و اختلالات رشدی در نوزادان و نقایص شناختی پایدار در کودکان از دیگر تظاهرات آن است (۴). مصرف این ماده باعث تغییرات عصبی فیزیولوژیکی ناشی از مواد مخدر در سیستم دوپامین و ایجاد نقایص شناختی می‌شود و در نتیجه تأثیر این داروی اعتیادآور بر یادگیری، حافظه و عملکرد اجرایی در سوءاستفاده کنندگان انسان را تأیید می‌کند (۵).

هیپوکامپ گسترش بخش گیجگاهی قشر مغز و بخشی از لوب لیمبیک است. می‌توان آن را به‌عنوان لایه‌ای از نورون‌های متراکم که در ساختار S شکل در لوب گیجگاهی پیچ می‌خورد، تشخیص داد. این سیستم مربوط به گرسنگی، انگیزه، میل جنسی، خلق‌وخو، درد، لذت، اشتها است و نقش مهمی در مطالعات یادگیری و حافظه دارد. این ساختار در چندین اختلال عصبی روانی مانند بیماری آلزایمر (AD)، صرع و غیره اولین و شدیدترین تغییرات را در ایجاد پاتولوژی دارد (۶).

بربرین هیدروکلراید یک آلکالوئید گیاهی ایزوکینولین است که در اصل از *Hydrastis Canadensis* و *berberis aquifolium* منشأ گرفته است. بربرین فعالیت‌های آنتی‌بیوتیک، ضد سرطان، ضد اضطراب، ضد فراموشی، ضد درد، ضدالتهاب و ضد روان‌پریشی و ضدافسردگی را القا می‌کند. همچنین بربرین هیدروکلراید با اثرات ضد آپوپتوزی خاصیت محافظتی از نورون‌های خود را ایجاد می‌کند. بربرین می‌تواند با خاصیت حفاظتی از نورون‌ها و آنتی‌اکسیدانی خود همچنین باعث کاهش اختلالات شناختی شود (۷).

تحقیقات به‌طور گسترده نشان داده‌اند که ورزش به‌ویژه نوع هوازی آن نقش بسیار قابل توجهی در عملکردهای هیپوکامپ مانند حافظه و یادگیری دارند. در اوایل سال ۱۹۹۹ نشان داده شد که ورزش به‌طور چشمگیری تعداد نورون‌های جدید را در هیپوکامپ موش افزایش می‌دهد (۸). اکنون این نقش حتی فراتر رفته و گفته می‌شود که ورزش می‌تواند ساختار هیپوکامپ را دستخوش تغییر کرده و حجم هیپوکامپ را نیز افزایش دهد (۹، ۱۰).

۲. مواد و روش

در این پژوهش از ۴۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار با محدوده وزن ۱۴۰ تا ۱۶۰ گرم با رعایت تمامی قوانین اخلاق پزشکی استفاده شده است.

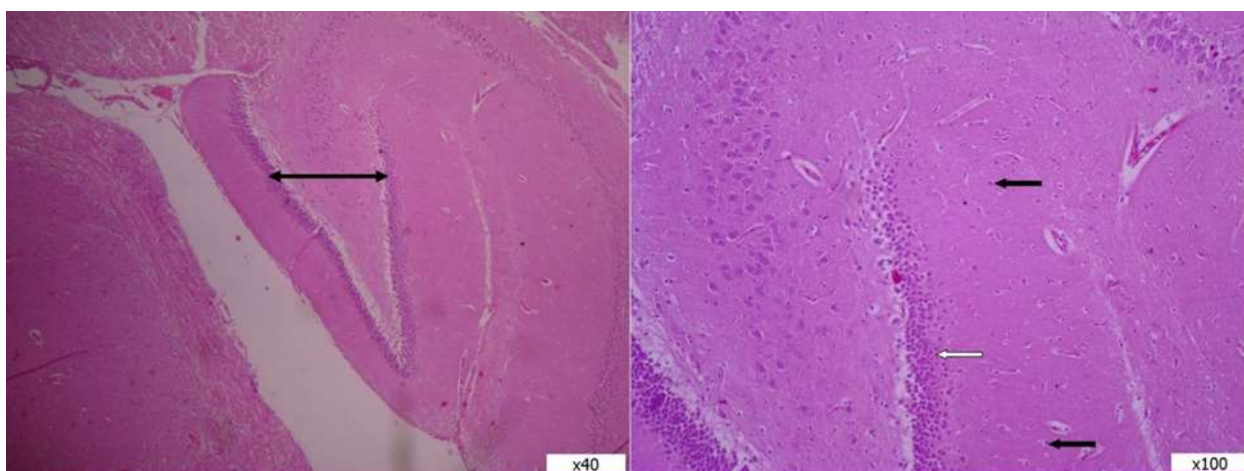
در این پژوهش مشاهده، آزمون، جدول، نمونه‌برداری، تجهیزات آزمایشگاهی و بانک‌های اطلاعاتی و شبکه‌های کامپیوتری از ارکان و ابزار مهم تحقق این مطالعه بودند.

۳. یافته‌ها

نتایج بافت‌شناسی به‌دست‌آمده از نمونه‌های بافت هیپوکامپ:

گروه کنترل: همان‌طور که در تصویر ۱ مشاهده می‌کنید، در مقاطع تهیه‌شده از گروه کنترل در بافت هیپوکامپ تمام ویژگی‌های ساختاری و بافتی قابل‌رؤیت در ساختارهای قابل‌بررسی

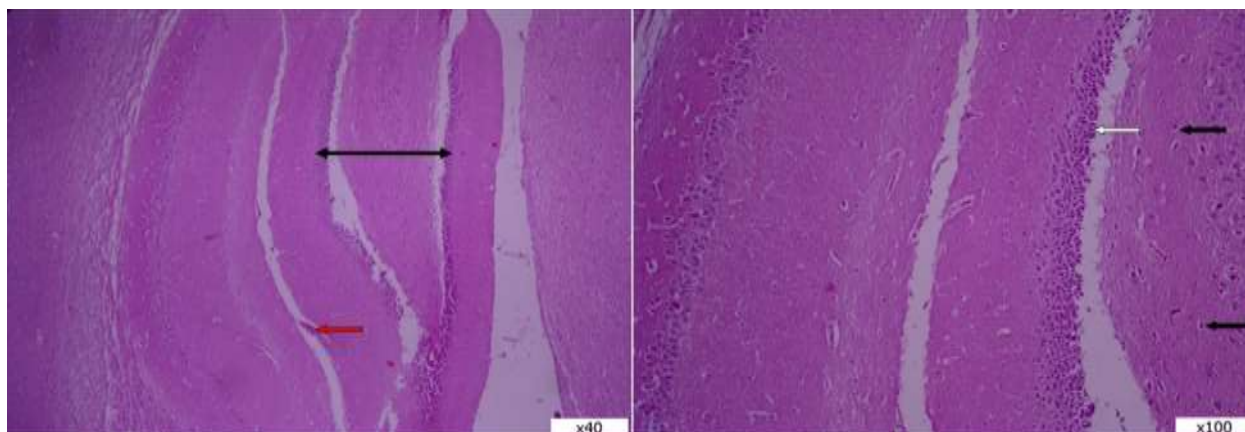
از جمله CA1، CA2، CA3 و شکنج دنداندار (Dentate Gyrus) طبیعی بوده و نظم و انسجام بافتی برقرار است و هیچ‌گونه تغییر و یا ازهم‌گسیختگی و بی‌نظمی در نواحی مختلف وجود ندارد. در ناحیه نورونی آرایش سلولی مشخص و منظم وجود دارد. تمامی سلول‌های موجود در این بخش با اندازه‌ای بزرگ، سیتوپلاسم تیره، هسته بزرگ، یوکروماتین و هستک مشخص قابل‌رؤیت هستند. سلول‌های بافت پشتیبان عصبی یا نوروگلی با تعداد و پراکندگی مناسب در کل ناحیه دیده می‌شوند. در بافت هیپوکامپ نمونه‌های گروه حاضر مواردی از پرخونی، التهاب و یا مرگ سلولی مشاهده نمی‌گردد.



تصویر ۱. مقطع بافت‌شناسی هیپوکامپ موش صحرایی گروه کنترل. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰× و ۱۰۰×)

هیپوکامپ روند تحلیل و کوچک‌شدگی دیده می‌شود که شامل سیتوپلاسم نامشخص و هسته‌های تیره است. سلول‌های نوروگلی با تعداد اندک و پراکندگی متفاوت در نواحی مختلف بافت دیده می‌شوند. میزانی از تجمع خون و اتساع عروقی نیز در نواحی مجاور قابل‌رؤیت است.

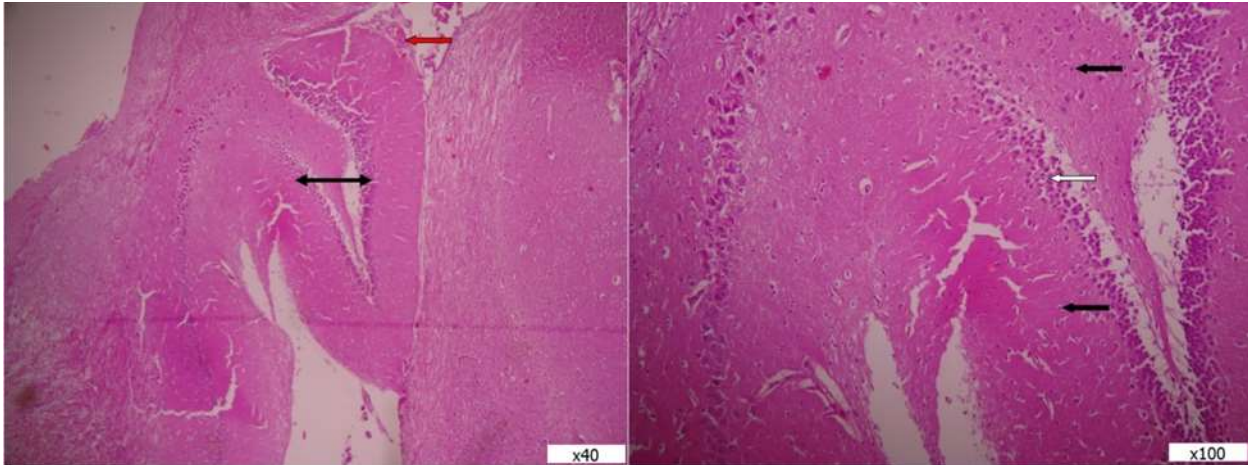
گروه متامفتامین: طبق تصویر ۲، در مقاطع تهیه‌شده از گروه دریافت‌کننده متامفتامین در بافت هیپوکامپ ازهم‌گسیختگی و بی‌نظمی بافتی و تغییرات اندکی در اندازه و پراکندگی سلول‌ها مشاهده می‌شود. در برخی از سلول‌های موجود در نواحی



تصویر ۲. مقطع بافت‌شناسی هیپوکامپ موش صحرایی گروه متامفتامین. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰× و ۱۰۰×)

از هم گسیختگی را دارد. نورون‌های هیپوکامپی اغلب با سیتوپلاسم تیره و هسته‌های نامشخص مشاهده می‌شوند. سلول‌های بافت نوروگلی با تعداد اندک و پراکندگی نامناسب قابل‌رؤیت می‌باشند. اندکی پرخونی نیز در برخی از نواحی بافتی دیده می‌شود.

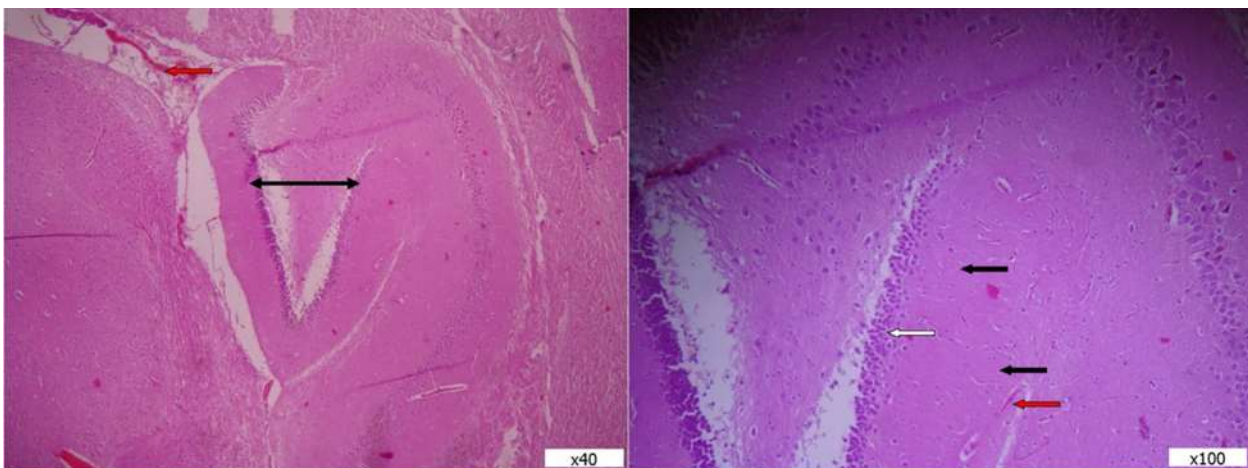
گروه متامفتامین و ورزش: همان‌طور که در تصویر ۳ مشاهده می‌کنید، در مقاطع تهیه‌شده از گروه دریافت‌کننده متامفتامین و فعالیت ورزشی در بافت هیپوکامپ، این ناحیه با شاخ‌ها و زوایای کوچک مشاهده می‌شود و همچنان میزانی از بی‌نظمی و



تصویر ۳. مقطع بافت‌شناسی هیپوکامپ موش صحرایی گروه متامفتامین و ورزش. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰× و ۱۰۰×)

موجود مناسب است. اغلب نورون‌های هیپوکامپی سیتوپلاسم یکنواخت و هسته متمرکز و روشن دارند. سلول‌های بافت نوروگلی با تعداد و پراکندگی مناسب مشاهده می‌شوند. میزان پرخونی و اتساع عروقی در نواحی مختلف و مجاور بافتی زیاد است.

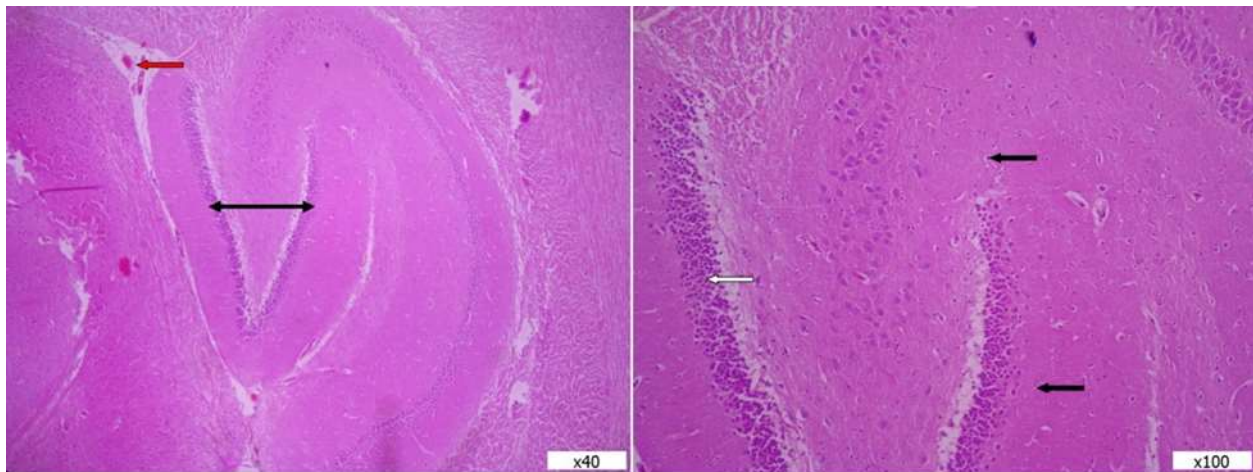
گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید: همان‌طور که در تصویر ۴ مشاهده می‌شود، در مقاطع تهیه‌شده از بافت هیپوکامپ در گروه دریافت‌کننده متامفتامین و بربرین هیدروکلراید در ناحیه هیپوکامپ نظم و انسجام بهتری نسبت به گروه قبلی دیده می‌شود و پهنای پراکندگی سلولی و زاویه



تصویر ۴. مقطع بافت‌شناسی هیپوکامپ موش صحرایی گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰× و ۱۰۰×)

گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید و فعالیت ورزشی:

همان‌طور که در تصاویر ۵ مشاهده می‌شود، در مقاطع تهیه‌شده از گروه دریافت‌کننده متامفتامین و بربرین هیدروکلراید و فعالیت ورزشی در بافت هیپوکامپ در مقایسه با مقاطع قبلی از نظر مشخصات ساختاری بهتر و دارای نظم بیشتری است.

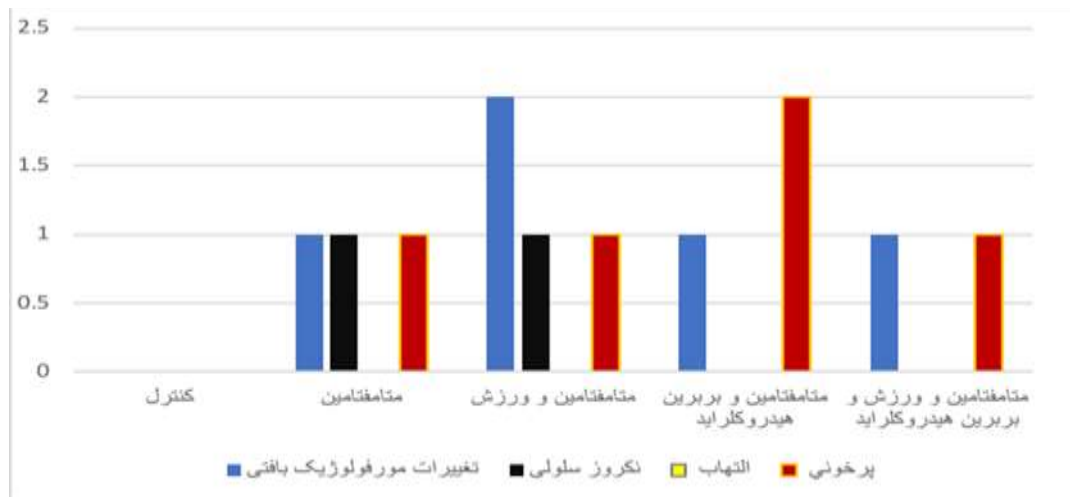


تصویر ۵. مقطع بافت‌شناسی هیپوکامپ موش صحرایی گروه متامفتامین و ورزش و بربرین هیدروکلراید. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (۴۰× و ۱۰۰×)

— فلش قرمز: اتساع عروقی و پرخونی

راهنمای تصاویر: فلش سیاه دوطرفه: ناحیه هیپوکامپ — فلش

سفید: نورون‌های هیپوکامپی — فلش سیاه: سلول‌های نوروگلی



نمودار ۱. تفکیک و درجه‌بندی کیفی تغییرات پدید آمده در متغیرهای مورد ارزیابی بافت هیپوکامپ

متامفتامین در ناحیه هیپوکامپ از هم‌گسیختگی و بی‌نظمی بافتی رؤیت شد. همچنین در تعداد و پراکندگی سلول‌های هیپوکامپ از جمله نوروگلی نسبت به گروه کنترل تفاوت وجود داشت. شواهدی از پرخونی و اتساع عروقی نیز در ناحیه

۴. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد ساختار و نواحی مختلف هیپوکامپ در گروه کنترل دارای نظم و مورفولوژی طبیعی بودند. در گروه

مورد مطالعه یافت شد. در گروه متامفتامین با ورزش اثری در بهبودی دیده نشد و تغییرات بافتی همچنان حفظ شده بود. در گروه متامفتامین و بربرین هیدروکلراید نظم و انسجام سلولی از گروه متامفتامین بسیار بهتر بوده، سلول‌ها دارای سیتوپلاسم و هسته مشخص و پراکندگی سلول‌ها مناسب بوده است اما پرخونی و اتساع عروق وجود داشته است. مقاطع تهیه شده از بافت هیپوکامپ گروه دریافت کننده متامفتامین و فعالیت ورزشی و بربرین هیدروکلراید در مقایسه با گروه قبل منظم تر و مشخصات ساختاری بهتر و میزان پرخونی کمتر بوده است.

در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای توسط Omamuyovwi و همکاران با عنوان و هدف بررسی تأثیر متامفتامین بر روی آزمون‌های رفتاری و مورفولوژی هیپوکامپ انجام شد. در این مطالعه ۱۲ موش نژاد ویستار به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه A نرمال سالیان و گروه B متامتامین با دوز ۱۰ mg/kg به صورت درون صفاقی دریافت کردند. قبل از پژوهش و ۳ روز پس از تزریق متامفتامین آزمون رفتاری ماز آبی انجام شد. با بررسی نتایج رفتارشناسی این مطالعه، حیوانات گروه B به طور قابل توجهی دارای زمان طولانی تری برای پیدا کردن پلت فرم ماز آبی (latency) و عملکرد ضعیف تری در مقایسه با گروه کنترل بودند. در بافت شناسی لایه هرمی هیپوکامپ، واکونلاسیون گسترده سلول‌ها مشاهده شد که نشان دهنده مرگ سلول‌ها و تخریب بافت عصبی است (۱۱). در مطالعه حاضر در گروه دریافت کننده متامفتامین از هم گسیختگی و بی نظمی سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ رؤیت شد و همچنین سیتوپلاسم نامشخص، نوروگلی با تعداد اندک و پراکنده و میزانی از اتساع عروقی یافت شد که با نتایج مطالعه فوق مطابقت دارد.

پژوهشی که در سال ۲۰۲۰ توسط علیزاده و همکاران باهدف بررسی اختلالات رفتاری و مسیر سیگنالینگ و حجم هیپوکامپ انجام شد، دریافتند که تجویز METH حافظه فضایی و تقویت طولانی مدت (LTP) را قطع می کند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل استریولوژیکی، تغییر قابل توجهی در حجم هیپوکامپ همراه با افزایش گلیوز در درمان METH نشان داد. همچنین چندین آبشار سیگنالینگ شناسایی شد که عمدتاً مربوط به انتقال سیناپسی است که به مقدار زیادی در هیپوکامپ موش‌های دریافت کننده METH قطع شد. در مجموع، داده‌ها ارتباط بالقوه‌ای بین اختلالات رفتاری و مسیرهای سیگنالینگ نامنظم را نشان می دهد (۱۲). در مطالعه ما در بررسی بافت شناسی سلول‌های تحت بررسی با متامفتامین، دچار بی نظمی، از هم گسیختگی و پرخونی و اتساع عروق شدند که تغییرات مشاهده شده در سطح سلولی می تواند توجیه کننده تغییر

عملکرد بافت مورد نظر باشد.

پژوهشی دیگر در سال ۲۰۱۰ توسط Goncalves و همکاران با عنوان بررسی اختلال عملکردی و التهاب عصبی ناشی از متامفتامین در موش انجام شد. در این آزمایش موش‌های نر وحشی در مقاطع زمانی مختلف پس از METH قربانی شدند. در این مطالعه اختلال عملکرد هیپوکامپ ناشی از دوز بالای حاد (METH 30 mg/kg) تزریق داخل صفاقی با تمرکز بر فرآیند التهابی و تغییرات در چندین پروتئین ساختاری عصبی بررسی شد. این مطالعه نشان داد که متامفتامین باعث آسیب غیرقابل برگشت به سلول‌های مغز شده که منجر به ناهنجاری‌های عصبی و روانی می شود. گزارش‌های اخیر نشان می دهد که گلیا ممکن است در آسیب شناسی عصبی METH نقش داشته باشد. آن‌ها مشاهده کردند که METH باعث یک پاسخ التهابی می شود که با واکنش آستروسیتی و میکروگلیا و تغییرات سیستم فاکتور نکروز تومور (TNF) مشخص می شود (۱۳). در پژوهش ما نیز در گروه متامفتامین شواهدی از پرخونی و اتساع عروق رؤیت شد که می تواند بیانگر وجود التهاب باشد که با پژوهش فوق مطابقت دارد.

همچنین مطالعه‌ای توسط لیلا رضاییان و همکاران در سال ۲۰۲۰ باهدف بررسی اثر بربرین هیدروکلراید بر اضطراب و رفتار ناشی از متامفتامین صورت گرفت. ۲۷ موش صحرایی نر ویستار به گروه‌های کنترل، ترک METH (اعتیاد به METH) و ترک متعاقب آن) و اعتیاد به METH با درمان خوراکی بربرین هیدروکلراید در طول سه هفته ترک تقسیم شدند. مطالعه فوق نشان داد که بربرین به طور معنی داری عود را کاهش می دهد و کاهش قابل توجهی در فعال سازی Sirt1,TLR4 و α -کتین در گروه ترک METH مشاهده شد و درصد Sirt1,TLR4 و α -کتین در گروه تحت درمان با بربرین بهبود یافت. افزایش فعالیت قابل توجه سلول‌های NF-kB در گروه ترک METH در مقایسه با گروه‌های تحت درمان با بربرین و کنترل مشاهده شد. سنجش‌های بافت شناسی از اثرات محافظت کننده عصبی بربرین در هیپوکامپ حمایت کرد (۱۴). در پژوهش ما نیز حفاظت بافتی ناشی از بربرین هیدروکلراید مشهود است بطوریکه نکروز سلولی در گروه متامفتامین با بربرین کمتر از گروه متامفتامین است ولی میزان پرخونی بیشتر از گروه دریافت کننده متامفتامین است.

Li و همکاران در سال ۲۰۲۲ مطالعه‌ای انجام دادند تا به بررسی اثرات ورزش تردمیل با شدت کم و متوسط بر پاداش متامفتامین در موش‌های نر از طریق تمرین ترجیحی مکان شرطی (CPP) و سطوح فاکتورهای التهابی IL-6, IL-1 β و

هنوز اثراتی مانند پرخونی و اتساع عروقی را به همراه دارد. استفاده از بربرین هیدروکلراید در کنار متامفتامین به حفظ انسجام بافت کمک کرده، اما منجر به افزایش پرخونی و اتساع عروقی شده است. ترکیب ورزش و بربرین هیدروکلراید در کاهش تغییرات ساختاری مؤثرتر از هر یک به تنهایی است؛ بنابراین، آثار متامفتامین بر هیپوکامپ همچنان باقی است؛ بنابراین، تأکید بر پیشگیری از مصرف متامفتامین ضروری است و نیاز به مطالعات بیشتر برای بررسی اثربخشی تیمارها احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

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.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد IR.IAU.SHAHROOD.REC.1400.077 به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود رسیده است.

سهم نویسندگان

مفهوم و طرح مطالعه: بهروز یحیایی، لیلا خجسته. جمع‌آوری داده‌ها: آرمین حسین زاده سیاهکلایی، سهیل شهرامی راد. تجزیه و تحلیل داده‌ها: بهروز یحیایی. تجزیه و تحلیل آماری: بهروز یحیایی، عارف آرمین فر و فائزه شعبانی. بازنگری انتقادی نسخه اولیه: بهروز یحیایی، سهیل شهرامی راد، عارف آرمین فر و فائزه شعبانی. نظارت بر مطالعه: بهروز یحیایی، حسام‌الدین بابایی.

حمایت مالی

وجود ندارد.

تضاد منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

TNF- α در مغز بپردازند. (مناطق قشر مغز، هیپوکامپ و جسم مخطط تعیین شد) نتایج نشان داد که ورزش طولانی مدت با شدت متوسط، اثرات متامفتامین را بر نشانگرهای التهابی در مغز و نمرات CPP کاهش می‌دهد. علاوه بر این، تمرین طولانی مدت با شدت متوسط باعث کاهش غلظت IL-1 β در قشر مغز و هیپوکامپ، کاهش غلظت IL-6 در جسم مخطط و کاهش غلظت TNF- α در گروه دریافت‌کننده متامفتامین شد (۱۵). مطالعه ما نیز که هیستولوژی هیپوکامپ را تحت تأثیر متامفتامین با و بدون ورزش را مورد ارزیابی قرار داد نشان داد که در گروه متامفتامین با ورزش میزان بی‌نظمی سلولی نه تنها کاهش نداشته بلکه بیشتر شده و شواهدی از پرخونی و اتساع عروقی نیز رؤیت شده است اما باهم افزایشی ورزش و بربرین هیدروکلراید شواهد پرخونی و اتساع کاهش یافته است.

در پژوهشی که Park و همکاران در سال ۲۰۱۶ باهدف بررسی تأثیر ورزش بر نورونز نابجای ناشی از METH در شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ در زمینه پاتولوژی سد خونی مغزی انجام شد، به موش‌ها METH یا سالین به صورت داخل صفاقی به مدت ۵ روز با یک رژیم دوز افزایشی (شروع با ۰.۲mg/kg) تزریق کردند. یک مجموعه از موش‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق METH قربانی شدند و حیوانات باقی‌مانده یا در معرض دویدن داوطلبانه یا در خانه‌های بی‌تحرك برای ۲ هفته قرار گرفتند. تجویز METH باعث کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم (TJ) و افزایش نفوذپذیری BBB در هیپوکامپ شد. این تغییرات پس از تجویز METH در موش‌های کم‌تحرك حفظ شد و با ایجاد انحرافات قابل توجه تمایز عصبی همراه بود. ورزش علاوه بر کاهش این اثرات، از افزایش سامانه‌ای سطوح سیتوکین های التهابی ناشی از METH جلوگیری می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند سمیت عصبی ناشی از METH را با محافظت در برابر اختلال BBB و تغییرات ریزمحیطی مرتبط در هیپوکامپ کاهش دهد (۱۶). در مطالعه حال حاضر اما اثری از بهبود وضعیت بافتی توسط ورزش وجود نداشته و از این جهت شباهتی با نتایج پژوهش Park نداشت؛ اما از جهت آسیب‌های وارد شده به بافت هیپوکامپ شباهت داشته است.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که متامفتامین باعث تغییرات ساختاری در بافت هیپوکامپ شامل بی‌نظمی و نکروز سلولی می‌شود. ورزش هوازی باوجود کاهش آثار مخرب متامفتامین،

References

- [1]. Cruickshank CC, Dyer KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. 2009;104(7):1085-99. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02588.x>
- [2]. Thanos PK, Kim R, Delis F, Ananth M, Chachati G, Rocco MJ, et al. Chronic Methamphetamine Effects on Brain Structure and Function in Rats. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155457>
- [3]. Gonzales R, Mooney L, Rawson RA. The methamphetamine problem in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:385-98. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.031308.100623>
- [4]. Anglin MD, Burke C, Perrochet B, Stamper E, Dawud-Noursi S. History of the methamphetamine problem. *J Psychoactive Drugs*. 2000;32(2):137-41. <https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10399728>
- [5]. Shukla M, Vincent B. Methamphetamine abuse disturbs the dopaminergic system to impair hippocampal-based learning and memory: An overview of animal and human investigations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;131:541-59. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.024>
- [6]. Anand KS, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(4):239-46. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.105021>
- [7]. Mohseni F, Rafaiee R, Rezaeian L, Niroumand Sarvandani M, Kalalian Moghadam H. Berberine hydrochloride improves cognitive deficiency through hippocampal up-regulation of neurotrophins following inhalant self-administration of methamphetamine. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2023;26(1):23-9. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2023.63315.15554>
- [8]. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(23):13427-31. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>
- [9]. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- [10]. Voss MW, Soto C, Yoo S, Sodoma M, Vivar C, van Praag H. Exercise and Hippocampal Memory Systems. *Trends Cogn Sci*. 2019;23(4):318-33. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>
- [11]. Ijomone O, Polycarp N, Olayemi O, Augustine O, Alese M. Effects of methamphetamine on the hippocampus of rats: Behavioural and morphological approach. 2011;3:107-12. <https://doi.org/10.5897/JMPR10.421>
- [12]. Golsorkhdan SA, Boroujeni ME, Aliaghaei A, Abdollahifar MA, Ramezanpour A, Nejatbakhsh R, et al. Methamphetamine administration impairs behavior, memory and underlying signaling pathways in the hippocampus. *Behav Brain Res*. 2020;379:112300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112300>
- [13]. Gonçalves J, Baptista S, Martins T, Milhazes N, Borges F, Ribeiro CF, et al. Methamphetamine-induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: preventive effect of indomethacin. *Eur J Neurosci*. 2010;31(2):315-26. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07089.x>
- [14]. Rezaeian L, Kalalian-Moghaddam H, Mohseni F, Khaksari M, Rafaiee R. Effects of berberine hydrochloride on methamphetamine-induced anxiety behaviors and relapse in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(11):1480-8. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2020.46367.10755>
- [15]. Li Y, Re GF, Zhao Y, Wu XC, Zhou RY, Kuang YQ, et al. Long-term exercise at different intensities can reduce the inflammatory response in the brains of methamphetamine-treated mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;613:201-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.081>
- [16]. Park M, Levine H, Toborek M. Exercise protects against methamphetamine-induced aberrant neurogenesis. *Sci Rep*. 2016;6:34111. <https://doi.org/10.1038/srep34111>