Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Saydi, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47():
doi:10.34172/mj.025.33448
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

Effects of continuous training on modulating oxidative status and pulmonary toxicity in methamphetamine-dependent rats

In Press

Ali Saydi[1], Naser Behpoor[1*], Mohammad Samadi[2]

[1]Faculty of Physical Education, Razi University, Kermanshah, Iran
[2]Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 28 Oct 2023
revised:5 Dec 2023
Accepted: 6 Dec 2023
ePublished: 15 Apr 2025

Keywords:
- Continuous Training
- Methamphetamine
- Pulmonary Toxicity

Abstract

Background. The lung is likely the main target of injuries related to methamphetamine. This study examined the effects of six weeks of continuous training on the oxidative status of rats with chronic lung toxicity induced by methamphetamine.

Methods. Thirty-two male Wistar rats were randomly divided into four groups of eight. Methamphetamine treatment was administered twice daily for six weeks. In the first week, each dose was intraperitoneally injected with 10mg/kg of methamphetamine. From the second to the sixth week, the injection dose increased by 1mg/kg until it reached 15mg/kg in the sixth week. The study protocol consisted of six weeks of moderate-intensity continuous training on a treadmill for 60 minutes per day, five times per week. During the initial three weeks, the speed was set at 60% of the maximum running speed, which was increased to 70% for the remaining three weeks. The data were analyzed using a one-way ANOVA with a significance level of $P \leq 0.05$.

Results. The results demonstrated that methamphetamine usage enhances the expression of serotonin, superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) in comparison to the control group ($P \leq 0.001$). Compared to the methamphetamine group, the training group, and the combination of the methamphetamine and training groups, the expression of genes encoding serotonin, SOD, and MDA significantly declined in all three groups ($P \leq 0.001$).

Conclusion. Pulmonary toxicity and free radical production resulting from methamphetamine use may cause damage to lung tissues in individuals with lung diseases.

Practical Implications. Training as a beneficial strategy can reduce the harmful consequences of methamphetamine use.

How to cite this article: Saydi A, Behpoor N, Samadi M. Effects of continuous training on modulating oxidative status and pulmonary toxicity in methamphetamine-dependent rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*.2025; 47():doi:10.34172/mj.2025.33448. Persian.

*Corresponding author; Email: n_behpoor@yahoo.com
© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Methamphetamine (METH) is a globally abused illegal psychostimulant. Meth-induced neurotoxicity results in serotonergic dysfunction, and ultimately, serotonin imbalance. Many studies have demonstrated that the use of methamphetamine causes pulmonary toxicity, characterized by elevated inflammatory responses and oxidative stress (OS). In contrast, other studies have found that METH raises reactive oxygen species (ROS) levels in the lungs of rats. Non-pharmacological interventions, such as exercise, can stimulate endogenous antioxidants that are already present in appropriate cellular locations and regulate the imbalanced redox status. Superoxide dismutase (SOD) is a vital defensive enzyme, and its activity has become a crucial indicator for measuring its ability to inhibit oxygen free radicals.

These free radicals attack cells and produce significant amounts of lipid peroxides, including malondialdehyde (MDA), which is an essential indicator that indirectly reflects changes in free radical content. Moderate-intensity training improves both the body's total antioxidant capacity and its resistance and tolerance against OS.

Methods

Thirty-two male Wistar rats with an age of six weeks and an average weight of 200±10g were randomly assigned to four groups of eight, including control (injection of 1 mL of 0.9% normal saline twice a day), METH, methamphetamine treatment and simultaneous continuous training (METH+training), and continuous training. The rats were administered methamphetamine twice daily over six weeks. The research implementation time was 6 weeks. During the initial week, 10mg/kg in each dose was administered intraperitoneally, dissolved in 0.9% normal saline. In the following weeks, the dose was increased by 1mg/kg every week until it reached a maximum of 15mg/kg in the sixth week. The maximum running speed (MRS) test was conducted to evaluate the rats' basic aerobic capacity. During this test, the speed was increased by 3m/min every three minutes until the rats reached exhaustion, defined as the moment when they could no longer maintain the treadmill speed.

The maximum speed achieved was recorded as the MRS. The rats then conducted moderate-intensity continuous training on the treadmill five times a week for six weeks. In the initial three weeks, they were trained for 60 minutes a day at 60% MRS, followed by a second MRS test and another three weeks of training at 70% MRS and 60 minutes a day. Eventually, 24 hours after the end of each protocol, in an aseptic environment, the rats were anesthetized with a combination of ketamine and xylazine in a ratio of five to two, and then underwent surgery, and the lung tissue was removed. Next, RNA extraction and real-time polymerase chain reaction were conducted, and the obtained data were analyzed accordingly. A one-way ANOVA test was utilized to determine the difference between groups ($P \leq 0.05$).

Results

According to our findings, the METH group significantly increased its serotonin expression compared to the control and exercise groups ($P \leq 0.001$). Meanwhile, the training group demonstrated a significant decrease in serotonin expression in comparison to the control group ($P \leq 0.005$) and the METH+training group ($P \leq 0.004$). Additionally, the serotonin expression in the METH+training group was significantly lower compared to the METH group ($P \leq 0.001$).

The expression of SOD increased significantly in the METH group compared to the control and training groups ($P \leq 0.001$). In addition, SOD expression in the METH+training group significantly decreased in comparison to the METH group ($P \leq 0.001$). The training group represented a significant decrease in SOD expression compared to the control group ($P \leq 0.029$).

Finally, MDA expression in the METH group was significantly higher in comparison to the control and training groups ($P \leq 0.001$). The training group exhibited a significant decline in MDA expression compared to the control group ($P \leq 0.01$). Moreover, the METH+training group had a significantly

reduced expression of MDA in comparison to the METH group ($P \leq 0.001$).

Conclusion

The use of addictive drugs is likely to result in pulmonary complications, as the lung is the primary organ exposed to their products. In rats, chronic pulmonary toxicity can be induced by long-term and high-dose METH administration, and the increase in serotonin concentration in the rat lung is attributed to increased synthesis, decreased metabolism, increased accumulation, and increased secretion from the lungs. Therefore, the involvement of the serotonin mechanism in METH-induced chronic lung toxicity can be postulated. Research suggests that methamphetamine consumption leads to lung toxicity through the promotion of OS, thus increasing cellular ROS levels. In general, the redox imbalance caused by the use of methamphetamine is a crucial factor in its toxicity. The production of free radicals may be responsible for tissue damage in various cardiopulmonary diseases. Hence, the prevention and treatment of methamphetamine-induced toxicity may benefit from consideration of the antioxidant aspect.

صیدی و همکاران. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۱۴۰۴؛ ۴۷():
doi:10.34172/mj.2025.33448
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

آثار شش هفته تمرین تداومی با شدت متوسط در تعدیل وضعیت اکسایشی و سمیت ریوی رت‌های مصرف‌کننده مت‌آمفتامین

In Press

علی صیدی[۱]، ناصر بهپور[۱*]، محمد صمدی[۳]

[۱]دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
[۲]مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشکده سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج)، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۸/۶
اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۹/۱۴
پذیرش: ۱۴۰۲/۹/۱۵
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۱/۲۶

کلیدواژه ها:
- تمرین تداومی
- مت‌آمفتامین
- سمیت ریوی

چکیده

زمینه. احتمالاً ریه هدف اولیه آسیب‌های مرتبط با مصرف مت‌آمفتامین است. هدف از پژوهش حاضر بررسی آثار شش هفته تمرین تداومی بر وضعیت اکسایشی در مسمومیت مزمن ریوی رت‌های تیمار شده با مت‌آمفتامین بود.

روش‌کار. سی‌ودو سر رت نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. تیمار مت‌آمفتامین به مدت شش هفته و دو بار در روز بود. در هفته اول در هر دوز مقدار ۱۰ mg/kg مت‌آمفتامین درون‌صفاقی به رت‌ها تزریق شد. از هفته دوم تا ششم، ۱ mg/kg به دوز تزریقی اضافه شد تا در هفته ششم دوز تزریقی به مقدار ۱۵ mg/kg رسید. پروتکل تمرینی شامل ۶ هفته تمرین تداومی روی تردمیل با شدت متوسط و به مدت ۶۰ دقیقه در روز و پنج بار در هفته (سه هفته اول سرعت به میزان ۶۰ درصد حداکثر سرعت دویدن و سه هفته دوم ۷۰ درصد) بود. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه با سطح معنی‌داری $P\leq۰/۰۵$ استفاده شد.

یافته‌ها. یافته‌ها نشان دادند مصرف مت‌آمفتامین منجر به افزایش بیان سروتونین، سوپراکسیددیسموتاز و مالون دی‌آلدئید نسبت به گروه کنترل می‌شود ($P\leq۰/۰۰۱$). همچنین بیان ژن‌های سروتونین، سوپراکسیددیسموتاز و مالون دی‌آلدئید در گروه‌های مصرف هم‌زمان مت‌آمفتامین و تمرین و گروه تمرین نسبت به گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین کاهش معنی‌دار داشتند ($P\leq۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری. سمیت ریوی و تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از مصرف مت‌آمفتامین ممکن است مسؤول آسیب بافتی در بیماری‌های ریوی باشند.

پیامدهای عملی. تمرین به‌عنوان یک استراتژی سودمند می‌تواند پیامدهای مخرب مصرف مت‌آمفتامین را کاهش دهد.

مقدمه

مت‌آمفتامین (METH) یا کریستال ان-متیل-۱-فنیل-پروپان-۲-آمین به‌اختصار کریستال مت نیز نامیده می‌شود، یک محرک روانی غیرقانونی است که در سراسر جهان مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرد.[۱] از میان مشتقات آمفتامینی شامل آمفتامین، مت‌آمفتامین و اکستازی، میزان مت‌آمفتامین سنتزشده افزایش سالانه بیشتری داشته است که دلیل اصلی آن می‌تواند روش آسان سنتز و راحتی دسترسی به مواد پیش ساز (افدرین) باشد.[۲] مصرف METH منجر به عدم تعادل سروتونین و درنهایت سمیت عصبی می‌شود. ازاین‌رو، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سروتونین نقش مهمی در ایجاد پرفشارخون شریانی ریوی (Pulmonary arterial hypertension, PAH) ایفا می‌کند.[۳] سروتونین اثرات میتوژنیک و کمیتوژنیک بر سلول‌های اندوتلیال شریان ریوی (Pulmonary Artery Endothelial Cells, PAECs) و سلول‌های ماهیچه صاف شریان ریوی (Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells, PASMCs) اعمال می‌کند. مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که سوءمصرف METH به‌طور قابل‌توجهی خطر ابتلا به PAH را افزایش می‌دهد.[۴] بر اساس نتایج پژوهش‌ها مصرف طولانی‌مدت مت‌آمفتامین منجر به تحمیل استرس‌اکسیداتیو بر بدن می‌شود.[۵] از طرفی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از قبیل، سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن و استرس‌اکسیداتیو (که به‌عنوان پیامدهای سیتوتوکسیک ROS، ازجمله آسیب DNA و

* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: n_behpoor@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

پراکسیداسیون لیپیدی و ... تعریف می‌شود) نقش مهمی در سمیت ناشی از مصرف METH را ایفا می‌کنند.[۶] رادیکال‌های آزاد اکسیژن به سلول‌ها حمله می‌کنند و مقادیر زیادی پراکسید لیپیدی ازجمله مالون دي آلدئید (MDA) تولید می‌کنند. MDA می‌تواند به‌عنوان یک شاخص مهم برای انعکاس غیرمستقیم تغییرات در محتوای رادیکال‌های آزاد استفاده شود.[۷]

سوپراکسید دیسموتاز (SOD) رادیکال‌های آزاد اکسیژن را جارو می‌کند و واکنش زنجیره‌ای پاتولوژیک را مسدود می‌کند. SOD یک آنزیم دفاعی مهم است و فعالیت آن به یک شاخص کلیدی برای اندازه‌گیری توانایی مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن تبدیل شده است.[۸،۹] تا به امروز، گزارش‌های زیادی در مورد اثرات تمرین هوازی حاد بر نشانگرهای استرس‌اکسیداتیو وجود داشته است.[۱۰-۱۲] به‌طور خاص، تمرین با شدت متوسط هم ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بدن و هم مقاومت و تحمل آن را در برابر استرس‌اکسیداتیو را افزایش می‌دهد.[۱۳] بااین‌حال، وینسنت و همکاران نشان دادند که تمرینات استقامتی طولانی‌مدت (۱۲ هفته) فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را در عضلات تمرین کرده افزایش می‌دهد و استرس‌اکسیداتیو ناشی از انقباض عضلانی یک وهله تمرین حاد را حذف می‌کند.[۱۴]

در پژوهش ژانگ و همکاران) مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین در یک برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط با سه جلسه ۳۰ دقیقه-ای در هفته به مدت ۱۲ هفته شرکت کردند. نتایج نشان داد که بین گروه‌های تمرین و کنترل ازنظر ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی و سطوح SOD تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.[۱۵] با توجه به اینکه بیشتر مواجهه با METH ماهیتاً مزمن است، در اینجا نیاز به انجام مطالعه در مورد اثرات قرار گرفتن در معرض مزمن و مکرر با METH و بررسی سمیت و تولید رادیکال آزاد ناشی از مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند مفید باشد. با در نظر گرفتن این موارد، ما این ایده را دنبال کردیم که توجه بیشتری به پاتوژنز سمیت ریوی ناشی از مصرف METH موردنیاز است.

با توجه به اینکه بیشتر مواجهه با METH ماهیتا مزمن است، در اینجا نیاز به انجام مطالعه در مورد اثرات قرار گرفتن در معرض مزمن و مکرر با METH و بررسی سمیت و تولید رادیکال آزاد ناشی از مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند مفید باشد. با در نظر گرفتن این موارد، توجه بیشتری به پاتوژنز سمیت ریوی ناشی از مصرف METH مورد نیاز است. از آن جایی که سروتونین سالهاست که به عنوان ابزاری برای القای بیماری های ریوی استفاده می شود، اکنون این سوال مطرح است که سمیت مزمن ریوی ناشی از مصرف METH می‌تواند به دلیل بیان ژن سروتونین باشد؟ بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی پاسخ مزمن ریه به METH و بررسی اثرات اکسایشی آن می‌باشد و اینکه آیا مکانیسم سروتونین در این فرآیند پس از مواجهه طولانی‌مدت رت‌ها با METH درگیر است یا خیر؟

روش‌کار

جامعه آماری این پژوهش رت‌های نر نژاد ویستار، با سن شش هفته و میانگین وزنی۱۰±۲۰۰ گرم بود. حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار G.POWER نسخه 3.1 با توان آماری ۸۰ درصد و معناداری ۰/۰۵ برای چهار گروه ۳۲ سر رت تخمین زده شد. بر این اساس، رت‌ها در یک محیط کنترل‌شده ازنظر شرایط نگهداری (دما، رطوبت، چرخه شبانه‌روزی (۱۲:۱۲ساعت)، سر و صدا، آب و غذا) قرار گرفتند. گروه‌بندی به شکل کاملاً تصادفی انجام شد و برای این منظور رت‌ها به چهار گروه هشت سری تقسیم شدند.

(۱) گروه سالم (تزریق ml ۱ نرمال سالین ۰/۹ درصد دو بار در روز)، (۲) گروه METH (شش هفته تیمار مت‌آمفتامین)، (۳) گروه مت‌آمفتامین و تمرین هم‌زمان (شش هفته مصرف هم‌زمان مت‌آمفتامین و اجرای پروتکل تمرینی) و (۴) گروه تمرین (اجرای شش هفته پروتکل تمرینی). در این پژوهش، موش‌های صحرایی نر از مرکز انستیتو پاستور خریداری شده و به مرکز تحقیقات علوم حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله منتقل شدند. پس از انتقال حیوانات به محیط آزمایشگاه، هر چهار سر رت در یک قفس پلی کربنات شفاف (ساخت انستیتو پاستور) در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شد. شروع روشنایی ساعت هفت صبح بود و همچنین آب و غذای کافی به‌طور آزادانه در دسترس حیوانات قرار داده شد. پیش از شروع آزمایشات یک هفته برای سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه در نظر گرفته شد.

تیمار مت‌آمفتامین

رت‌ها به مدت شش هفته و دو بار در روز (به دلیل نیمه‌عمر ۱۲ ساعته مت‌آمفتامین) تحت تیمار مت‌آمفتامین قرار گرفتند. در هفته اول در هر دوز مقدار mg/kg ۱۰ به شکل درون‌صفاقی و محلول در نرمال سالین ۰/۹ درصد به رت‌ها تزریق شد. از هفته دوم تا ششم، هر هفته، mg/kg۱ به دوز تزریقی اضافه شد تا این‌که در هفته ششم به مقدار mg/kg۱۵ رسید.[۱۶] به رت‌های گروه سالم نرمال سالین ۰/۹ درصد به مقدار یک میلی‌لیتر تزریق شد.

پروتکل تمرینی

ابتدا رت‌ها به‌منظور آشناسازی بر روی تردمیل به مدت ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ دقیقه به ترتیب برای روز اول، دوم، سوم و چهارم با سرعت پنج متر در دقیقه و شیب صفر درصد در هفته قبل از شروع پروتکل راه رفتند. پس از آشنایی رت‌ها با تردمیل، در جلسه پنجم هفته آشناسازی، برای ارزیابی ظرفیت هوازی پایه، رت‌ها تحت آزمایش حداکثر سرعت دویدن (MRS) قرار گرفتند که طی آن سرعت هر سه دقیقه به‌اندازه سه متر در دقیقه تا زمان رسیدن به واماندگی افزایش یافت. واماندگی به‌عنوان لحظه‌ای تعریف شد که رت‌ها حتی با اعمال شوک الکتریکی دیگر قادر به دویدن مطابق با سرعت نوارگردان نبودند. در آزمایش‌های حیوانی، میانگین موقعیت حیوان روی نوارگردان را می‌توان اندازه‌گیری کرد و برای تعریف خستگی و واماندگی استفاده کرد. خستگی با تغییر موقعیت تقریبی حیوان از خط جلو به وسط نوارگردان و واماندگی به پشت خط نوارگردان همبستگی دارد. هنگامی‌که رت به‌طور مداوم قادر به حفظ سرعت نوارگردان نبود و سه شوک الکتریکی مداوم (یک میلی‌آمپر، سه هرتز) روی خط پشت نوارگردان دریافت می‌کرد اما بازهم قادر به ادامه دویدن نبود، دستگاه متوقف می‌شد و بلافاصله از مسیر خارج‌شده و در دمای اتاق به قفس منتقل می‌شد.[۱۷] سرعت نهایی به‌دست‌آمده پس از تشخیص واماندگی، به‌عنوان MRS ثبت شد.[۱۸] در حین اجرای تمرین درصورتی‌که رت‌ها در خط پشت نوارگردان قرار می‌گرفتند با ایجاد صدا با زدن ضربه بر روی درپوش نوارگردان به دویدن ادامه می‌دادند و با توجه به‌شدت متوسط فعالیت، تمرین را به پایان می‌رساندند. دوره تمرینی با شدت متوسط پنج بار در هفته و به مدت شش هفته، روی تردمیل انجام شد.[۱۹] در سه هفته اول سرعت به میزان ۶۰ درصد MRS و به مدت ۶۰ دقیقه در روز و در سه هفته دوم مجدداً تست MRS اجرا و سرعت برای سه هفته دوم به میزان ۷۰ درصد MRS و مدت ۶۰ دقیقه در روز، تنظیم شد.[۲۰] در انتهای اجرای پژوهش، ۲۴ ساعت پس از پایان هر پروتکل، در محیطی آسپتیک، رت‌ها با ترکیب کتامین و زایلازین با نسبت پنج به دو بی‌هوش و سپس تحت جراحی قرارگرفته و قربانی شدند.

بافت‌برداری

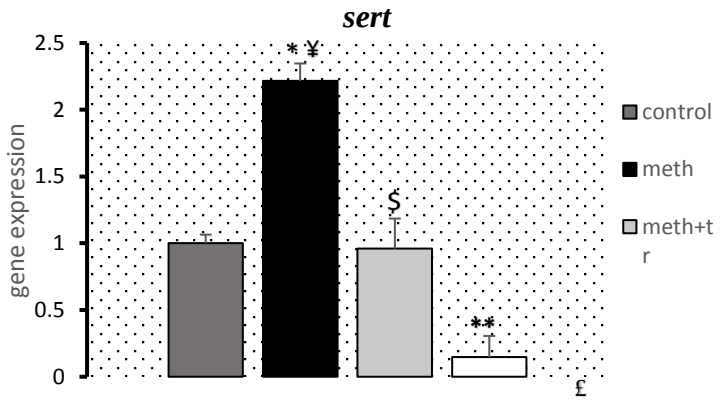
پس از جراحی و قربانی شدن رت‌ها بافت ریه خارج گردید. ریه‌ها به‌سرعت پس از خارج شدن از بدن با محلول PBS شستشو داده شدند و سپس در محلول RNA Later در لوله فالکن ۱۵ میلی‌لیتری و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از فریز شدن، ریه‌ها را به حجم ۷۵-۸۰ میلی‌گرم برش داده و در محلول ترایزول (TRIZOL) و مجدداً در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. پس از هموژنیزه کردن بافت‌ها برای ایجاد مخلوطی همگن و یکدست، مراحل استخراج RNA انجام شد. پس از استخراج RNA، کمیت و کیفیت آن با استفاده از دستگاه Nanodrop و الکتروفورز ژل آگارز بررسی گردید. پس از آن مراحل ساخت DNA مکمل یا cDNA انجام شد. در مراحل بعد برای طراحی پرایمر از سایت primer3استفاده شد و با نرم‌افزار Oligo Analyzer موردبررسی قرارگرفت. سپس مراحل Real Time PCR اجرا و آنالیز داده‌های مربوطه صورت پذیرفت. جدول ۱ توالی پرایمر ژن‌های موردمطالعه را نشان می‌دهد.

روش آماری

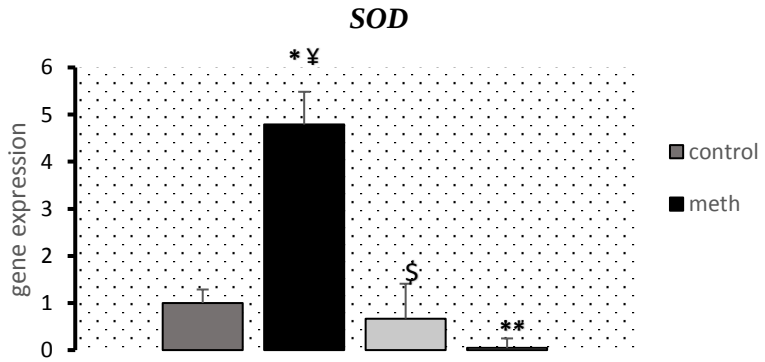
داده‌های توصیفی برحسب میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده است. از آزمون شاپیروویلک برای بررسی چگونگی توزیع داده‌ها استفاده شد. پس از مشاهده توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. در مرحله بعد، جهت تعیین دقیق تفاوت بین گروه‌ها، آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نهایتاً عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و با سطح معناداری $P\leq۰/۰۵$ انجام شد.

جدول ۱. توالی پرایمر ژن‌های موردمطالعه

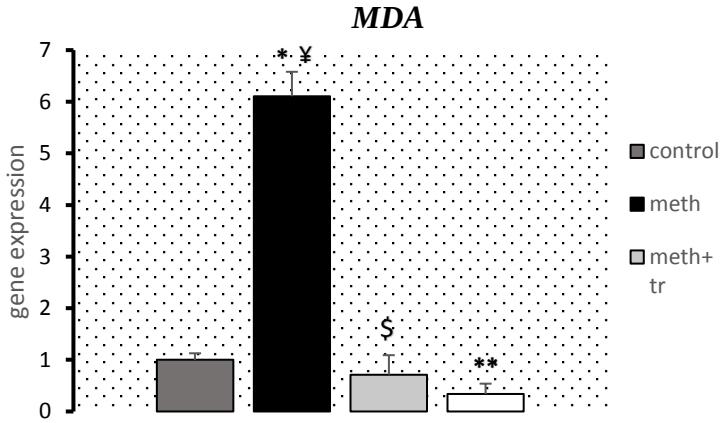
Gene	Sequence (5'->3')	Product lenght
Rattus norvegicus solute carrier family 6 member 4 (Slc6a4) (serotonin)	Forward: CATCGTGCTCATCTTCACCG Reverse: TAGAAGACGACCCCTCTCCA	162 nt
Rattus norvegicus superoxide dismutase (Sod)	Forward: GCGTCATTCACTTCGAGCAG Reverse: AGCCTTGTGTATTGTCCCCA	123 nt
Rattus norvegicus aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1 (Aldh1a1) (MDA)	Forward: GCGATCTCCTCTCACATGGA Reverse: CATGGTGTGCAAACTCGACA	187 nt



شکل ۱. میانگین±انحراف معیار میزان بیان نسبی ژن سروتونین در بافت ریه نسبت به ژن GAPDH در گروه‌های مورد آزمایش
* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، ¥ اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین، $ اختلاف معنی‌دار با گروه METH، ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، £ اختلاف معنی‌دار با گروه METH+TR



شکل ۲. میانگین±انحراف معیار میزان بیان نسبی ژن SOD در بافت ریه نسبت به ژن GAPDH در گروه‌های مورد آزمایش
* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، ¥ اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین، ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، $ اختلاف معنی‌دار با گروه METH



شکل ۳. میانگین±انحراف معیار میزان بیان نسبی ژن MDA در بافت ریه نسبت به ژن GAPDH در گروه‌های مورد آزمایش
* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، ¥ اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین، ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، $ اختلاف معنی‌دار با گروه METH

یافته‌ها

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، میزان سروتونین در گروه METH (۲/۰±۲۲/۱۳) بیشتر از گروه‌های CON (۰±۱/۰۶)، METH+TR (۰/۰±۹۶/۲۲) و TR (۰/۰±۱۵/۱۶) بود. مشخص شد که بیان ژن SERT در گروه METH نسبت به گروه‌های CON و TR افزایشی معنی‌دار داشت ($P\leq$۰/۰۰۱). علاوه بر این، بیان ژن SERT در گروه TR نسبت به گروه CON ($P\leq$۰/۰۰۵) و گروه METH+TR ($P\leq$۰/۰۰۴) کاهشی معنی‌دار داشت. همچنین بیان SERT در گروه METH+TR نسبت به گروه METH کاهش معنی‌داری داشت ($P\leq$۰/۰۰۱) (شکل ۱).

میزان SOD در گروه METH (۴/۰±۷۹/۶۹) بیشتر از گروه‌های CON (۰±/۲۹ ۱)، METH+TR (۰/۰±۶۷/۷۴) و TR (۰/۰±۰۵/۲) بود. نتایج نشان داد که بیان ژن SOD در گروه METH نسبت به گروه‌های CON و TR افزایشی معنی‌دار داشت ($P\leq$۰/۰۰۱). از طرفی، بیان ژن SOD در گروه METH+TR نسبت به گروه METH کاهش معنی‌داری یافت ($P\leq$۰/۰۰۱) (شکل ۲). همچنین، میزان MDA در گروه METH (۶/۰±۱/۴۷) بیشتر از گروه‌های CON(۰±۱/۱۳)، METH+TR (۰/۰±۷۱/۳۸) و TR (۰/۰±۳۴/۲) بود. بیان ژن MDA در گروه TR نسبت به گروه CON کاهشی معنی‌دار داشت ($P\geq$۰/۰۳). بیان ژن MDA در گروه METH نسبت به گروه‌های CON و TR افزایش معنی‌دار داشت ($P\leq$۰/۰۰۱). از سویی دیگر، بیان ژن MDA در گروه TR نسبت به گروه CON کاهشی معنی‌دار داشت ($P\leq$۰/۰۱). همچنین، بیان MDA در گروه METH+TR نسبت به گروه METH کاهش معنی‌داری یافت ($P\leq$۰/۰۰۱) (شکل ۳).

بحث

این مطالعه بر روی پاسخ مزمن ریه رت‌هایی بود که در معرض مصرف طولانی‌مدت METH قرار داده شده بودند. در این پژوهش برای ارزیابی نقش سروتونین در آسیب ریه ناشی از مصرف METH، بیان سروتونین ریه در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج، بیان سروتونین در گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین بیش از دو برابر گروه کنترل بود و افزایشی معنی‌دار داشت. در گروه مصرف هم‌زمان مت‌آمفتامین و تمرین و همچنین گروه تمرین به‌تنهایی، کاهش معنی‌دار بیان سروتونین نسبت به گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین مشاهده شد. بنابراین با توجه به نتایج پژوهش حاضر می‌توان نتیجه گرفت که مداخلاتی مانند اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند به‌طور آشکار از میزان سمیت سروتونین در ریه‌ها بکاهد. در پژوهش اراضی و دادوند، هشت هفته تمرینات هوازی در مصرف‌کنندگان مت-آمفتامین باعث افزایش معنی‌داری در سطوح خونی سروتونین در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل شد.[۲۱] نتایج این پژوهش با پژوهش حاضر ناهم‌سو است و این ناهم‌سویی می‌تواند به‌این‌علت باشد که نمونه‌های خونی پلاسمایی از آزمودنی‌های انسانی گرفته شد، درحالی‌که در پژوهش حاضر بیان ژن سروتونین در بافت ریه رت‌های مصرف‌کننده مت‌آمفتامین سنجیده شد. این تناقض احتمالاً به این دلیل است که اثرات بلندمدت مصرف METH به دلیل افزایش غلظت سروتونین در ریه موش توسط افزایش سنتز، کاهش متابولیسم، افزایش انباشت، و افزایش ترشح آن است که این موارد ممکن است در نمونه خونی دیده نشود.

در پژوهش‌های پیشین گزارش‌شده دوز بالای METH باعث ایجاد سمیت آشکار ریوی می‌شود. همسو با نتایج این پژوهش وانگ و همکاران نشان دادند که مصرف مزمن دوزهای بالای مت‌آمفتامین (۱۰mg/kg و ۵) منجر به نشر سلول‌های التهابی به بافت ریه موش شده، همچنین پارانشیم ریه به خاطر ضخیم‌تر شدن سپتوم، متراکم‌تر شده است و تعداد کیسه‌های آلوئولی به میزان قابل‌توجهی کاهش یافته است و در دیواره‌های داخلی شریان‌های ریوی تغییرات مشخص هیپرتروفیک یا هیپرپلاستیک ایجاد شده است. دوز بالای METH منجر به افزایش قابل‌توجه غلظت سروتونین در بافت ریه و تنظیم مثبت TPH، VMAT-2 و SERT و کاهش MAO-A می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سمیت مزمن ریوی ناشی از METH با افزایش سنتز، کاهش متابولیسم، افزایش تجمع و افزایش ترشح سروتونین، با سطح بالای سروتونین در ریه‌های موش همراه است.[۲۲] بر اساس شواهد افزایش سروتونین پلاسما در پاتوژنز بیماری‌های ریوی دخیل بوده است. سروتونین یک میتوژن برای طیف گسترده‌ای از انواع سلول، ازجمله سلول‌های اندوتلیال ریوی موش صحرایی و انسان، سلول‌های ماهیچه صاف و میوفیبروبلاست‌ها است.[۲۳] در پژوهش حاضر به دلیل محدودیت‌های فراوان امکان بررسی این موارد وجود نداشت اما با توجه به دوز مصرفی بالاتر در پژوهش حاضر موارد ذکرشده پیشین کاملاً مورد انتظار است و به‌طور خلاصه می‌توان اذعان داشت که مکانیسم سروتونین می‌تواند در سمیت مزمن ریوی ناشی از مصرف METH دخیل باشد. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، بیان SOD در گروه‌مصرف‌کننده مت-آمفتامین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت. همچنین بیان SOD در گروهی که فقط برنامه تمرینی داشتند نسبت به گروه کنترل و گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین کاهش معنی‌دار داشت.

علاوه بر این بیان SOD در گروهی که به‌طور هم‌زمان مداخله مت-آمفتامین و تمرین داشتند نسبت به گروه مصرف‌کننده مت-آمفتامین کاهش معنی‌دار داشت که بازهم نقش تمرین در تعدیل وضعیت اکسایشی ناشی از مصرف مت‌آمفتامین را پررنگ می‌کند. استرس‌اکسیداتیو منجر به فعال شدن مکانیسم سازگاری می‌گردد که به حفاظت سلول‌ها در برابر سمیت با واسطه ROS و به حفظ تعادل اکسایشی-کاهشی بافت کمک می‌کند. این پاسخ به استرس شامل افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن ازجمله SOD می‌باشد.[۶] در مطالعه حاضر نیز به نظر می‌رسد تزریق کریستال مت با القای استرس‌اکسیداتیو منجر به افزایش فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز می‌شود که احتمالاً به‌عنوان یک مکانیسم حفاظتی علیه سمیت سلولی باواسطه ROS عمل می‌کند. در پژوهش محمدی و همکاران کاهش سطوح فعالیت SODدر رت‌های مصرف‌کننده مت‌آمفتامین گزارش شد که این یافته با نتایج پژوهش حاضر همسو نبود.[۲۴] در این پژوهش القای مت‌آمفتامین به مدت سه هفته و به میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و یک‌بار در روز صورت پذیرفت. بر این اساس احتمالاً به دلیل تفاوت در شیوه تیمار و مدت‌زمان القای مت‌آمفتامین نتایج این پژوهش با یافته‌های پژوهش ما هم‌خوانی ندارد. در پژوهش‌های وانگ و همکاران و شی و همکاران القای مت‌آمفتامین با دوز افزایشی ۱۰mg/kg در هفته اول و افزایش ۱mg/kg به ازای هر هفته تا هفته ششم و رسیدن به دوز ۱۵mg/kg که کاملاً با پژوهش حاضر یکسان بودند نشان داده شد که آنزیم اکسیداتیو سوپراکسید دیسموتاز که نشان‌دهنده میزان آسیب استرس‌اکسیداتیو در ریه‌ها است، در گروه مصرف‌کننده METH به‌شدت بیان می‌شود.[۲۶،۲۵]. گزارش شده است که METH می‌تواند به‌شدت سطوح ROS را در ریه‌های موش افزایش دهد. تجمع بیش‌ازحد ROS باعث آپوپتوز اپی‌تلیال آلوئولی و سمیت ریوی می‌شود. بنابراین، اختلال در یکپارچگی اپی‌تلیال آلوئولی کلید آسیب مزمن ریه ناشی از مصرف METH است [۱۶].پراکسیداسیون لیپیدی یکی از بهترین پارامترهای اندوژن با کاربرد وسیع برای نشان دادن میزان فعالیت ROS می‌باشد. مالون دی آلدئید (MDA) محصول پراکسیداسیون لیپیدی است و به-عنوان یک نشانگر قابل‌اعتماد استرس‌اکسیداتیو تأییدشده است. بااین‌حال، سلول‌ها به مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی، ازجمله ویتامین E، گلوتاتیون (GSH) و سیستم‌های آنزیمی درون‌زا (مانند SOD، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)) مجهز هستند. عدم تعادل پرو اکسیدان و آنتی‌اکسیدان به نفع اولی ممکن است باعث آسیب اکسیداتیو شود.[۲۷] در پژوهش حاضر بیان MDA در ریه موش‌های گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین حدود شش برابر گروه کنترل بود که این افزایش معنی‌دار برای این شاخص، نشانه تولید بیش‌ازاندازه پراکسیداسیون لیپیدی است. همچنین بیان MDA در گروهی که فقط برنامه تمرینی داشتند نسبت به گروه کنترل و گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین کاهش معنی‌دار داشت. ضمن این‌که بیان MDA در گروه مصرف هم‌زمان مت‌آمفتامین و تمرین نسبت به گروه مصرف‌کننده مت‌آمفتامین کاهش معنی‌دار داشت که احتمالاً می‌توان اظهار داشت که تمرین به‌عنوان استراتژی مفیدی در کاهش مقادیر پراکسیداسیدن لیپیدی نقش مهم و مؤثری دارد. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که القای METH می‌تواند سطوح MDA را افزایش داده و فعالیت درون‌زای SOD، CAT، GPX را تغییر دهد، درحالی‌که سطح تام آنتی‌اکسیدانی را کاهش می‌دهد.[۲۹،۲۸] همسو با یافته‌های پژوهش حاضر در مطالعه بافتی و همکاران سطح MDA در گروه مصرف‌کننده METH در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. از سویی تمرین تناوبی با شدت متوسط به‌طور معنی‌داری سطح MDA را در مقایسه با گروه METH کاهش داد.[۳۰]

نتیجه‌گیری

ازآنجایی‌که ریه‌ها ارگان اصلی در معرض محصولات مواد اعتیادآور هستند، انتظار می‌رود که عوارض ریوی در میان پیامدهای سلامتی ناشی از مصرف این مواد برجسته باشد. به‌طور خلاصه، مصرف طولانی‌مدت و دوز بالای METH باعث ایجاد سمیت مزمن ریوی در موش‌ها می‌شود و اثرات METH به دلیل افزایش غلظت سروتونین در ریه موش توسط افزایش سنتز، کاهش متابولیسم، افزایش انباشت، و افزایش ترشح است. ازاین‌رو، مکانیسم سروتونین می‌تواند در سمیت مزمن ریوی ناشی از METH دخیل باشد. همچنین بر اساس پژوهش‌ها گزارش شده است که سمیت ریه ناشی از مصرف مت‌آمفتامین نیز با استرس‌اکسیداتیو مرتبط است. این سمیت با افزایش ROS سلولی همراه است و در مجموع، عدم تعادل ردوکس ناشی از مصرف مت‌آمفتامین دلیل مهمی برای سمیت آن است. تولید رادیکال‌های آزاد ممکن است مسئول آسیب بافتی در بیماری‌های قلبی ریوی مختلف باشد. بنابراین می‌توان پیشگیری و درمان مسمومیت ناشی از مت‌آمفتامین را از جنبه آنتی‌اکسیدانی مورد توجه قرار داد. پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های آینده به بررسی شدت‌های مختلف تمرین هوازی و بیان دیگر فاکتورهای اکسایشی مانند کاتالاز، GPX و ... پرداخته شود.

قدردانی

پژوهشگران این طرح از تمامی پرسنل محترم مرکز تحقیقات علوم حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج) صمیمانه تشکر می‌کنند.

مشارکت پدیدآورندان

علی صیدی، نگارش متن و تحلیل و تفسیر داده‌ها و جمع‌آوری؛ ناصر بهپور، طراحی اثر و ایده‌پردازی و محمد صمدی نقد و بررسی را بر عهده داشت.

منابع مالی

ندارد.

دسترسی پذیری داده‌ها

مجموعه داده‌ها در صورت درخواست معقول از نویسنده مسؤول در دسترس است.

ملاحظات اخلاقی

تمام مداخلات مرتبط با حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه رازی کرمانشاه با کد IR.RAZI.REC.1401.078 مصوب شد

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Jayanthi S, Daiwile AP, Cadet JL. Neurotoxicity of methamphetamine: Main effects and mechanisms. Experimental neurology. 2021;344:113795. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113795
2. Kelly KA, Miller DB, Bowyer JF, O'Callaghan JP. Chronic exposure to corticosterone enhances the neuroinflammatory and neurotoxic responses to methamphetamine. Journal of neurochemistry. 2012;122(5):995-1009. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07864.x
3. 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. European Journal of Neuroscience. 2010;31(2):315-26. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.07059.x.
4. Rothman RB, Baumann MH. Methamphetamine and idiopathic pulmonary arterial hypertension: role of the serotonin transporter. Chest. 2007;132(4):1412-3. doi: 10.1378/chest.07-0235.
5. Solhi H, Malekirad A, Mohammad Kazemifar A, Sharifi F. Oxidative stress and lipid peroxidation in prolonged users of methamphetamine. Drug metabolism letters. 2013;7(2):79-82. doi: 10.2174/1872312807021405201913 24.
6. Kita T, Miyazaki I, Asanuma M, Takeshima M, Wagner GC. Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. International review of neurobiology. 2009;88:43-64. doi: 10.1016/S0074-7742(09)88003-3.
7. Xia Z, Chen Y, Fan Q, Xue M. Oxidative stress-mediated reperfusion injury: mechanism and therapies. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014:373081. doi: 10.1155/2014/373081.
8. Yu F, Xue W, Dong L, Hu X, Huang D, Wang K. Tetrahydroxystilbene glucoside suppresses NAPDH oxidative stress to mitigate apoptosis and autophagy induced by cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2019;2019:3913981. doi: 10.1155/2019/3913981.
9. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxidants & redox signaling. 2010;12(1):125-69. doi: 10.1089/ars.2009.2668
10. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. The Journal of physiology. 2016;594(18):5081-92. doi: 10.1113/JP270646
11. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. Sports medicine. 2006;36:327-58. doi: 10.2165/00007256-200636040-00004.
12. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiological reviews. 2008;88(4):1243-76. doi: 10.1152/physrev.00031.2007
13. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. Journal of sport and health

science. 2020;9(5):415-25. doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.
14. Vincent HK, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. European journal of applied physiology and occupational physiology. 1999;79:268-73. doi: 10.1007/s004210050505.
15. Zhang K, Zhang Q, Jiang H, Du J, Zhou C, Yu S, Hashimoto K, Zhao M. Impact of aerobic exercise on cognitive impairment and oxidative stress markers in methamphetamine-dependent patients. Psychiatry research. 2018;266:328-33. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.032.
16. Liang LY, Wang MM, Liu M, Zhao W, Wang X, Shi L, et al. Chronic toxicity of methamphetamine: oxidative remodeling of pulmonary arteries. Toxicology In Vitro. 2020;62:104668. doi: 10.1016/j.tiv.2019.104668.
17. Zaretsky DV, Kline H, Zaretskaia MV, Rusyniak DE. Automatic analysis of treadmill running to estimate times to fatigue and exhaustion in rodents. PeerJ. 2018;6:e5017. doi: 10.7717/peerj.5017
18. Li WW, Sabsovich I, Guo TZ, Zhao R, Kingery WS, Clark JD. The role of enhanced cutaneous IL-1β signaling in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. PAIN®. 2009;144(3):303-13. doi: 10.1016/j.pain.2009.04.033.
19. Rossi EM, Ávila RA, Carneiro MT, Almenara CC, Dos Santos L. Chronic iron overload restrains the benefits of aerobic exercise to the vasculature. Biological trace element research. 2020;198(2):521-34. doi: 10.1007/s12011-020-02078-y.
20. Ávila RA, Rossi EM, de Carvalho GM, Krause M, Leopoldo AS, Carneiro MT, et al. Moderate-intensity aerobic training reduces cardiac damage attributable to experimental iron overload in rats. Experimental Physiology. 2021;106(8):1772-84. doi: 10.1113/EP089429.
21. Arazi H, Dadvand SS. The effect of eight week aerobic training on plasma levels of serotonin and depression in addicted men to methamphetamine during rehabilitation. Alborz University Medical Journal. 2017;6(1):66-74. doi: 10.18869/acadpub.aums.6.1.66
22. Wang Y, Liu M, Wang HM, Bai Y, Zhang XH, Sun YX, et al. Involvement of serotonin mechanism in methamphetamine-induced chronic pulmonary toxicity in rats. Human & experimental toxicology. 2013;32(7):736-46. doi: 10.1177/0960327112468174.
23. MacLean MM. The serotonin hypothesis in pulmonary hypertension revisited: targets for novel therapies (2017 Grover Conference Series). Pulmonary Circulation. 2018;8(2):2045894018759125. doi: 10.1177/2045894018759125.
24. Mohammadi N, Taheri P, Shahmoradi E, Motaghinejad M, Gholami M, Motevalian M. Preventive effects of duloxetine against methamphetamine induced neurodegeneration and motor activity disorder in rat: Possible role of CREB/BDNF signaling pathway. International Journal of Preventive Medicine. 2019;10:195. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_53_18.
25. Wang X, Liu M, Zhu MJ, Shi L, Liu L, Zhao YL, et al. Resveratrol protects the integrity of alveolar epithelial barrier via SIRT1/PTEN/p-Akt pathway in methamphetamine-induced chronic lung injury. Cell Proliferation. 2020;53(3):e12773. doi: 10.1111/cpr.12773.
26. Shi L, Liu BY, Wang X, Zhu MJ, Chen L, Zhou MY, et al. RUNX3-dependent oxidative epithelial-to-mesenchymal transition in methamphetamine-induced chronic lung injury. Cell Stress and Chaperones. 2020;25:793-802. doi: 10.1007/s12192-020-01133-w
27. Huang MC, Lin SK, Chen CH, Pan CH, Lee CH, Liu HC. Oxidative stress status in recently abstinent methamphetamine abusers. Psychiatry and clinical neurosciences. 2013;67(2):92-100. doi: 10.1111/pcn.12025.
28. Gluck MR, Moy LY, Jayatilleke E, Hogan KA, Manzino L, Sonsalla PK. Parallel increases in lipid and protein oxidative markers in several mouse brain regions after methamphetamine treatment. Journal of neurochemistry. 2001;79(1):152-60. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00549.x
29. Melo P, Rodrigues LG, Pinazo-Durán MD, Tavares MA. Methamphetamine and lipid peroxidation in the rat retina. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2005;73(6):455-60. doi: 10.1002/bdra.20138.
30. Bafti AS, Haghighi AH, Askari R, Keyhani A, Asadi-Shekaari M. Moderate-intensity interval training (MIT) can protect rats against Methamphetamine–induced injuries. 2021;PREPRINT (Version 1) available at Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-1021997/v1