University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

2026, 14(37), 56-71

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Research Paper

The effect of combined training (aerobic and resistance) on the expression of Bax and VEGF indices in the cardiac of male rats following chronic methamphetamine administration

Hamid Reza Salimi[1], Amir Hossein Haghighi[2*], Shima Ababzadeh[3], Hamid Marefati[4]

Received: Jun 22, 2023 Revised: Jul 08, 2023 Accepted: Oct 30, 2023

Article info

1. Ph.D Student of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.
2. Professor of Exercise Physiology Department, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.
3. Associate Professor of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences Department, Cellular and Molecular Research Center, Faculty f Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.
4. Associate Professor of Exercise Physiology Department, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

***Corresponding Author Address:** Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran; **Email: ah.haghighi@hsu.ac.ir**

Extended Abstract

Background and Aim: Methamphetamine abuse is associated with severe cardiovascular complications, including myocardial infarction, stroke, and increased risk of mortality. One of the fundamental mechanisms contributing to such pathological conditions is stress-induced cell death, which occurs primarily through necrosis and apoptosis. Apoptosis, or programmed cell death, is an active and regulated biological process that plays a crucial role in maintaining the balance between cell survival and death in various tissues, particularly in somatic tissues such as the brain, skeletal muscle, and myocardium.

Among the agents capable of inducing apoptotic cell death are opioids and psychostimulants, including methamphetamine. Methamphetamine exerts detrimental and potentially fatal effects on the cardiovascular system, such as hypertension, acute vasospasm, and accelerated atherosclerosis. Despite these known outcomes, the molecular mechanisms underlying methamphetamine-induced cardiovascular injury and associated pathological responses remain poorly understood.

Therefore, the present study aimed to investigate the effects of combined exercise training on the expression of Bax (Bcl-2-associated X protein) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the cardiac tissue of male rats following chronic methamphetamine administration.

Materials and Methods: This experimental-applied study was conducted on 30 male Wistar rats (8 weeks old; 200–210 g) to examine the effects of two factors on apoptosis-

Cite this article:
Salimi HR, Haghighi AH, Ababzadeh Sh, Marefati H. The effect of combined training (aerobic and resistance) on the expression of Bax and VEGF indices in the cardiac of male rats following chronic methamphetamine administration. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2026;14(37):56-71. https://doi.org/10.22077/jpsbs.2023.6516.1805

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

related markers in cardiac tissue. Animals were housed under standard laboratory conditions with free access to food and water, a 12:12-h light–dark cycle, and a controlled temperature of 23±2 °C. Rats were randomly assigned to groups based on body weight homogeneity.

Ten rats were allocated to the control group and received intraperitoneal injections of normal saline for 23 consecutive days. The remaining 20 rats received intraperitoneal injections of methamphetamine for 23 days. Methamphetamine administration followed a previously established protocol, with gradually increasing doses ranging from 2.5 to 10 mg/kg. After the addiction period, methamphetamine-treated rats were randomly divided into two groups (n=10 each): a sham (addicted) group and an addicted+combined training group.

The combined training protocol was performed for 6 weeks, 6 days per week, and consisted of alternating aerobic and resistance exercise sessions. Aerobic training was conducted on a motorized treadmill for laboratory animals at an intensity of 50–60% of maximal running speed. Resistance training was performed using a specialized ladder-climbing apparatus designed for rodents, with an intensity corresponding to 50–60% of one-repetition maximum (1RM). To determine training intensities, rats underwent a 24-hour familiarization period with the equipment, followed by an incremental treadmill exhaustion test to assess maximal aerobic capacity and a maximum strength test to establish baseline resistance loads.

At the end of the intervention period, cardiac tissue samples were collected. Bax protein expression was assessed using immunohistochemistry, a technique that enables the detection of specific cellular antigens through antigen–antibody binding. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression was evaluated using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Following cardiac tissue excision, total RNA was extracted, and VEGF expression levels were analyzed using a gene expression analysis system to determine the effects of methamphetamine exposure and combined exercise training. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test in SPSS version 26 at a significance level of $p<0.01$.

Findings: Immunohistochemical analysis revealed that intraperitoneal administration of methamphetamine significantly increased Bax protein expression in cardiac tissue in the sham (addicted) group compared with the control group. In contrast, Bax expression was markedly reduced in the combined training group relative to the sham group.

Analysis of VEGF gene expression demonstrated significant differences among groups ($p<0.01$). Methamphetamine administration in the sham group resulted in a significant decrease in VEGF expression compared with both the control and combined training groups. Conversely, the combined exercise group exhibited a significant increase in VEGF expression compared with the control ($p<0.001$) and the sham ($p<0.0001$) group (Figure 1).

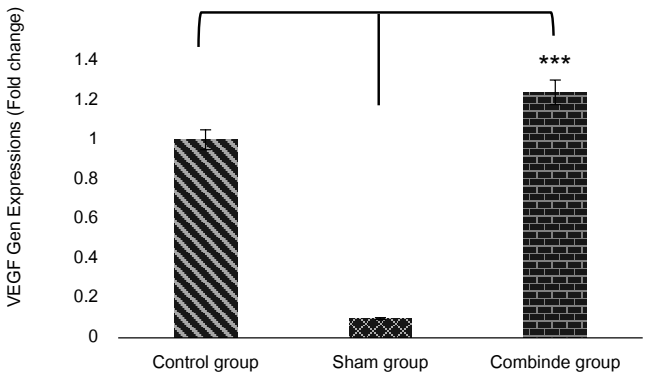


Figure 1. change in VEGF gene expressions (fold Change) between different groups. (***): p<0.001

Conclusion: Immunohistochemical findings demonstrated that Bax expression was significantly elevated in the sham (methamphetamine-dependent) group compared with both the control and combined training groups, whereas combined aerobic–resistance training markedly attenuated Bax expression. Apoptosis mediated by Bax occurs when cellular stress induces Bax translocation from the outer to the inner mitochondrial membrane, triggering cytochrome C release. This process promotes apoptosome formation through interaction with caspase-9 and apoptotic protease-activating factor-1 (Apaf-1), leading to downstream caspase activation and programmed cell death.

In contrast, VEGF expression was significantly reduced following methamphetamine administration, while combined training effectively restored and enhanced VEGF expression. Cardiomyocytes represent a major source of VEGF, a key cytokine involved in regulating vascular permeability, angiogenesis, and cell survival through anti-apoptotic mechanisms, including the upregulation of Bcl-2. The observed reduction in Bax expression following exercise training may therefore be attributed to increased Bcl-2 expression, as previously reported with regular exercise, and/or to improvements in antioxidant capacity. Indeed, moderate-intensity exercise has been shown to enhance total antioxidant status and suppress apoptotic signaling pathways in methamphetamine-dependent models.

Overall, the present findings indicate that chronic methamphetamine exposure impairs cardiomyocyte function by promoting apoptotic signaling. However, combined exercise training emerges as an effective, non-invasive intervention capable of mitigating methamphetamine-induced cardiac apoptosis. Despite these therapeutic benefits, primary prevention of exposure to toxic stimulants remains a critical priority for public health.

Keywords: Combined training, Methamphetamine, Bax protein, VEGF gene.

Compliance with ethical guideline: This study was conducted in compliance with all ethical principles of animal care and laboratory procedures, and was approved by the Ethics Committee of Qom University of Medical Sciences under the ethical code IR.MUQ.AEC.1400.007 at the Animal Care Center and the Cellular and Molecular Research Center of Qom University of Medical Sciences.

Funding: This article was produced without financial support.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest in this study.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
۱۴۰۵، دوره ۱۴، شماره ۳۷، ص ۷۱-۵۶
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی) بر بیان شاخص‌های Bax و VEGF در قلب رت‌های نر متعاقب مصرف مزمن مت‌آمفتامین

حمیدرضا سلیمی[۱]، امیرحسین حقیقی[۲*]، شیما آب‌آب زاده[۳]، حمید معرفتی[۴]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۴/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۸

اطلاعات مقاله

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.
۳. دانشیار گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
۴. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول:
دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران؛
پست الکترونیک:
ah.haghighi@hsu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سوء مصرف مت‌آمفتامین سبب انفارکتوس میوکارد، سکته مغزی و حتی مرگ مصرف‌کنندگان می‌شود. هدف از این پژوهش بررسی اثر تمرین ترکیبی بر بیان شاخص‌های Bax (پروتئین چهار شبه لنفوم دو لنفوسیت‌های بی) و VEGF (عامل رشد اندوتلیال عروقی) در قلب رت‌های نر متعاقب مصرف مزمن مت‌آمفتامین بود. **روش تحقیق :** در این مطالعه تجربی، ۳۰ رت با وزن ۲۱۰-۲۰۰ گرم به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی شامل کنترل، شم (معتاد) و معتاد+تمرین ترکیبی تقسیم شدند. جهت ایجاد وابستگی، مت‌آمفتامین به گروه‌های شم و ترکیبی، به شکل درون صفاقی تزریق شد. تمرین ترکیبی شامل سه روز دویدن روی نوارگردان (با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت) و سه روز تمرین مقاومتی روی نردبان (با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه) بود که به مدت شش هفته اجرا شد. پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه‌ی تمرین، حیوانات قربانی شدند و در بافت قلب، بیان Bax با روش ایمونوهیستوشیمی و بیان VEGF با روش Real-Time PCR سنجش شد. داده‌های تحقیق با آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و تعقیبی بونفرونی و نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ در سطح معنی‌داری p<۰/۰۱ تجزیه و تحلیل شدند. **یافته‌ها:** در گروه شم، بیان Bax افزایش معنی‌دار و بیان VEGF کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل داشت. در گروه تمرین ترکیبی بیان Bax نسبت به گروه شم کاهش معنی‌دار، و بیان VEGF نسبت به دو گروه شم (p<۰/۰۰۰۱) و کنترل (p<۰/۰۰۱) افزایش معنی‌داری نشان داد. **نتیجه‌گیری:** مصرف مزمن مت‌آمفتامین با افزایش بیان Bax و کاهش بیان VEGF سبب تشدید آپوپتوزیس در بافت قلب شد، در حالی‌که تمرین ترکیبی با تنظیم کاهشی Bax و تنظیم افزایشی VEGF، اثرات آپوپتوتیک ناشی از مت‌آمفتامین را به‌طور معنی‌داری مهار کرد.

واژه‌های کلیدی : تمرین ترکیبی، مت‌آمفتامین، پروتئین Bax، ژن VEGF.

مقدمه

آمفتامین‌ها از جمله داروهای روان‌گردان محسوب می‌شوند که پس از حشیش، بیشترین میزان مصرف را در میان جمعیت‌های آمریکایی و اروپایی به خود اختصاص داده‌اند (۱). این مواد به دلیل ایجاد شرایط سمّی در بدن اختلالاتی نظیر تاکی‌کاردی[1]، تاکی‌پنه[2] (پر تنفسی)، فشار خون بالا، اتساع مردمک چشم، افزایش دما و کاهش خستگی، اختلال حافظه و کاهش اشتها را ایجاد می‌کنند (۲). مت‌آمفتامین[3] (ان-متیل-آلفا-متیل فنتیل آمین)[4] یکی از مشتقات بسیار قوی آمفتامین است که اثرات قابل توجهی بر عملکرد فیزیکی، رفتاری، شناختی و روانی دارد. مت‌آمفتامین یک مولکول کاتیونی و یک ترکیب کایرال[5] است که به دلیل داشتن یک گروه متیل اضافی نسبت به سایر آنالوگ‌های آمفتامین، به شدت چربی دوست است. به همین دلیل می‌تواند به‌طور فزآینده‌ای در سد خونی مغزی نفوذ کند (۳). اگرچه سرخوشی ایجاد شده از سوء مصرف مت‌آمفتامین در فاز حاد ناشی از افزایش در پیام‌رسانی دوپامین و نوراپی‌نفرین است، اما در استفاده مزمن (طولانی‌مدت) باعث ایجاد سمّیت عصبی در پایانه‌های آکسونی دوپامینرژیک می‌شود که با کاهش تولید دوپامین و کاهش بیان ناقل آن همراه است. علاوه‌براین، مت‌آمفتامین باعث مرگ سلول‌های عصبی مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی می‌شود (۴). مت‌آمفتامین می‌تواند اثرات نامطلوبی بر شریان‌ها و عروق خونی از جمله فشار خون بالا، اسپاسم حاد عروق، و آترواسکلروزیس داشته باشد. همچنین، مت‌آمفتامین باعث تغییر ساختاری و الکتریکی بافت قلب می‌شود که منجر به آریتمی و نارسایی قلبی می‌شود. بااین‌حال، مکانیسم‌های حول محور مت‌آمفتامین و بیماری‌های قلبی عروقی و سایر پاسخ‌های پاتولوژیک آن در مصرف‌کنندگان، تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است (۵).

مرگ سلولی ناشی از عوامل استرس‌زا یکی از دلایل ایجاد شرایط پاتولوژیک است. مرگ سلولی در دو مسیر نکروز[6] و آپوپتوز[7] بررسی می‌شود. ایجاد بخش برگشت‌ناپذیر یا همان نکروز در بافتی مثل قلب سبب از بین رفتن همیشگی میوسیت‌ها و مرگ آن‌ها خواهد شد، اما آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده یک فرآیند زیستی فعال و برگشت‌پذیر است که در تنظیم تعادل بین رشد و مرگ سلولی در بافت‌های مختلف، به‌ویژه بافت‌های سوماتیک مانند مغز، عضله اسکلتی و قلب نقش اساسی دارد (۶). در تنظیم و کنترل فرآیند آپوپتوز، عوامل متعددی نقش دارند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها خانواده پروتئین لنفومای ۲ لنفوسیت‌های بی[8] (Bcl-2) است و اعضای آن به دو گروه پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک (Bcl-b,[10] Bcl-x,[11] Bcl-2, Mcl-1[9]) و پروتئین‌های پروآپوپتوتیک (Bax[12]، Bid[13]، Bok[14]، Bim[15]، Bad[16]) تقسیم می‌شوند که همگی از لنفوسیت‌های B مشتق می‌شوند (۷). در مسیر بیرونی آپوپتوز، پروتئین پروآپوپتوتیک Bid توسط کاسپاز-۸[17] فعال شده و موجب فعال شدن Bax و آسیب به میتوکندری می‌شود. در مقابل، اعضای آنتی‌آپوپتوتیک از میتوکندری در برابر حمله سیستم کاسپازی محافظت می‌نمایند (۸). از عواملی که موجب چنین رخدادهایی در سطح سلولی می‌شوند، می‌توان به سوء مصرف مواد افیونی اشاره کرد. چن[18] و دیگران (۲۰۱۶) در تحقیق خود نشان دادندکه سوء مصرف مت‌آمفتامین موجب افزایش بیان Bax و کاسپاز-۳ و کاهش بیان Bcl-2 در سلول‌های عصبی رت‌ها می‌شود (۹).

از جمله عوامل مؤثر بر مسیر آپوپتوز و تنظیم‌کننده فعالیت مولکول‌های مذکور، انواع مختلف سایتوکاین‌ها هستند که نقش مهمی در تعدیل این فرآیند ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها عملکردهای زیادی مانند میانجی‌گری و تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی، شکل‌گیری و نمو سلول‌های خونی را در بدن بر عهده دارند (۱۰). عامل رشد اندوتلیال عروقی[19] (VEGF) یکی از سایتوکاین‌های مؤثر در آپوپتوز است. عامل VEGF از طریق تنظیم افزایشی عوامل آنتی‌آپوپتوتیک موجب مهار آپوپتوز می‌گردد و با

1. Tachycardia
2. Tachypnea
3. Methamphetamine
4. N-methyl-alpha-methylphenethylamine
5. Chiral
6. Necrosis
7. Apoptosis
8. B-cell lymphoma 2
9. Induced myeloid leukemia cell differentiation protein Mcl-1
10. B-cell lymphoma-extra large
11. B-cell lymphoma b
12. Bcl-2-associated X protein
13. BH3-interacting domain death agonist
14. BCL-2–related ovarian killer
15. Bcl-2 interacting mediator of cell death
16. BCL2 associated agonist of cell death
17. Caspase
18. Chen
19. Vascular endothelial growth factor

کمک به سنتز DNA، تخریب غشای پایه و فسفریله کردن اجزاء چسبنده اندوتلیال بین سلولی، به ترتیب موجب بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول اندوتلیال می‌شود (۱۱، ۱۲). براساس گزارش‌های پیشین، Bcl-2 و VEGF هر دو ویژگی آنتی‌آپوپتوتیک دارند و در رگ‌زایی با یکدیگر همکاری می‌کنند (۱۳).

پیش‌گیری، درمان و کنترل شرایط پاتولوژیک ناشی از مرگ سلولی که خود تحت تأثیر عوامل بیرونی و درونی مثل پرتوافکنی، ایسکمی[1]- خون‌رسانی مجدد[2] (پرفیوژن)، داروهای مختلف، سالخوردگی و فشارهای جسمانی، مکانیکی و متابولیکی ایجاد می‌شود، یک ضرورت زیستی و بهداشتی است. به نظر می‌رسد در افرادی که مبتلا به سوء مصرف مواد افیونی هستند، بالا ماندن میل به مصرف پس از یک دوره طولانی ترک مواد، یک مانع کلیدی برای درمان اعتیاد است (۱۴). در حال‌حاضر، هیچ دارویی که مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای درمان اعتیاد به مت‌آمفتامین باشد، وجود ندارد. درمان احتمالی برای مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین را رفتاردرمانی و مراقبت‌های طولانی‌مدت ذکر کرده‌اند، هر چند میزان بازگشت به مصرف، در مبتلایان همواره بالا باقی می‌ماند (۱۵). بنابراین، یافتن یک درمان غیر تهاجمی برای کمک به بهبود مبتلایان به سوءمصرف مواد افیونی، به‌ویژه مت‌آمفتامین، در بین مسیرهای درمانی موجود یک ضرورت پژوهشی و عملیاتی است.

یکی از این راه‌های درمان می‌تواند فعالیت ورزشی باشد. اما تحقیقات در مورد شدت و نوع فعالیت، یافته‌های متفاوتی را ارائه کرده‌اند. شهرآبادی و دیگران (۲۰۲۲) گزارش کردند فعالیت دویدن تناوبی شدید روی نوارگردان موجب کاهش میزان آپوپتوز ناشی از بیان کاسپاز-۳ در قلب رت‌های وابسته به مت‌آمفتامین می‌شود (۱۶). در حالی‌که، یزدان‌پرست و دیگران (۲۰۱۸) در پژوهش خود نشان دادند فعالیت شدید موجب افزایش سنتز Bax و بیان کاسپاز-۳ و کاهش سنتز Bcl-2 نسبت به گروه کنترل و گروه تمرین با شدت متوسط می‌گردد (۱۷). آلوز[3] و دیگران (۲۰۱۴) نیز نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در موش‌های صحرایی با نارسایی مزمن قلبی، بهبود عملکرد قلب و کاهش نسبت حجم کلاژنی بطن چپ را به‌همراه دارد (۱۸). یکی‌دیگر از انواع فعالیت‌های ورزشی، تمرین ترکیبی (هوازی–مقاومتی) است. صداقت (۲۰۲۱) در پژوهش خود بیان کرده تمرین ترکیبی سبب افزایش بیان Bcl-2 و کاهش Bax و بافت فیبروزی در قلب رت‌های دیابتی می‌شود (۱۹). شیموجو[4] و دیگران (۲۰۱۸) نشان دادند تمرین ترکیبی موجب کاهش فشار خون متوسط شریانی، ضربان قلب، عوامل التهابی کاردیومیوسیت‌ها مانند عامل نکروز دهنده تومور[5] (TNF) ، اینترلوکین-۶ و لیپوپراکسیداسیون کلیوی در زنان یائسه با فشار خون بالا می‌گردد (۲۰). همچنین، صداقت و دیگران (۲۰۲۰) گزارش کردند تمرین ترکیبی موجب کاهش بیان کاسپاز ۳ و ۹ و افزایش بیان پروتئین کیناز-B[6] در رت‌های دیابتی گردیده است (۲۱).

با توجه به نتایج ناهمسو گزارش‌شده در مطالعات پیشین درباره اثر تمرینات ورزشی و نیز نبود شواهد پژوهشی در خصوص اثر توأم تمرینات مقاومتی و هوازی بر عوامل مؤثر بر مرگ سلولی در انسان یا حیوانات وابسته به سوءمصرف مت‌آمفتامین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرین ترکیبی بر بیان شاخص‌های Bax و VEGF در قلب رت‌های نر متعاقب مصرف مزمن مت‌آمفتامین، انجام شد.

روش تحقیق

در این پژوهش تجربی و کاربردی، ۳۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و وزن ۲۱۰-۲۰۰ گرم، برای بررسی دو عامل مؤثر بر آپوپتوز بافت قلب استفاده شد. رت‌ها از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی خریداری و در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با آب و غذای مناسب، شرایط ریتم طبیعی روشنایی- تاریکی (۱۲:۱۲ ساعت) و در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. رت‌ها پس از همسان‌سازی وزنی، به‌طور تصادفی به گروه‌ها تخصیص داده شدند. در گروه کنترل (۱۰ سر رت) که به آن‌ها سالین تزریق شد و در گروه آزمایش (۲۰ سر رت) که به آن‌ها به‌صورت درون صفاقی مت‌آمفتامین تزریق شد. مدت دوره تزریقات سالین و مت‌آمفتامین ۳۲ روز بود. پس از پایان این دوره، با انجام همسان‌سازی وزنی و تخصیص تصادفی، از میان ۲۰ رت وابسته به مت‌آمفتامین، ۱۰ رت در

1. Ischemia
2. Perfusion
3. Alves
4. Shimojo
5. Tumor necrosis factors
6. Protein kinase B

گروه شم (معتاد) و ۱۰ رت در گروه معتاد+تمرین ترکیبی قرار گرفتند. تزریق متآمفتامین مطابق برنامه گرومن[1] و دیگران (۲۰۱۸) و به‌صورت افزایشی، در دامنه دوز ۲/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم انجام شد (۲۲).

مداخله تمرینی شامل تمرین ترکیبی (هوازی–مقاومتی) به‌مدت شش هفته و شش روز در هفته بود. برنامه تمرین ترکیبی شامل سه روز دویدن روی نوارگردان و سه روز تمرین مقاومتی با استفاده از نردبان ویژه حیوانات آزمایشگاهی بود که به‌صورت یک روز در میان اجرا شد. شدت تمرین هوازی ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت و شدت تمرین مقاومتی ۵۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه ویژه جوندگان آزمایشگاهی در نظر گرفته شد. پیش از شروع مداخله اصلی، حیوانات به‌مدت یک هفته با ابزارهای تمرینی (نوارگردان و نردبان) آشنا شدند. ۲۴ ساعت پس از پایان دوره آشنایی، برای تعیین شدت تمرین هوازی آزمون فزآینده وامانده‌ساز روی نوارگردان و برای تعیین بار اولیه تمرین مقاومتی آزمون حداکثر قدرت انجام شد. طرح شماتیک تحقیق در شکل یک ارائه شده است.

شکل ۱. طرح شماتیک مراحل انجام روش تحقیق

1. Groman

شرح آزمون واماندەساز: پس از پنج تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰-۵ متر در دقیقه، سرعت نوارگردان هر دو دقیقه ۰/۳ متر در ثانیه افزایش یافت (سرعت اولیه ۱۰ متر بر دقیقه بود و هر سه ثانیه به‌طورخودکار، ۰/۰۰۷۵ متر در ثانیه بر سرعت افزوده شد) تا مرحله‌ای‌که حیوان نتوانست به دویدن ادامه دهد (۲۱، ۲۳). در پایان، سرعت نهایی ۲۰ متر در دقیقه بود.

تعیین حداکثر قدرت رت‌ها: برای تعیین حداکثر قدرت، ابتدا وزنه‌ای معادل ۷۵ درصد وزن رت به دم حیوان وصل شد و حیوان حداکثر شش بار به بالای نردبان صعود کرد. پس از دو دقیقه استراحت، در تکرارهای بعدی، ۱۵ درصد وزن بدن به بار اولیه افزوده شد تا زمانی که حیوان قادر به جابه‌جایی وزنه نبود (۲۴). این آزمون در ابتدا و انتهای شش هفته تمرین اجرا شد.

نحوه اجرای تمرین هوازی و مقاومتی: تمرین ترکیبی (هوازی–مقاومتی) به‌مدت شش هفته اجرا شد، به‌طوری‌که تمرین هوازی شامل سه جلسه در هفته با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر سرعت تعیین‌شده بود و مدت زمان آن از ۲۵ دقیقه در هفته اول به ۴۰ دقیقه در هفته ششم افزایش یافت (جدول یک). تمرین مقاومتی نیز مطابق پروتکل سانچز و دیگران (۲۰۱۸) و با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد وزنه تعیین‌شده انجام شد؛ به‌نحوی‌که حیوان در هر جلسه در مجموع ۱۵ تکرار صعود از نردبان یک‌متری را با وزنه متصل به دم انجام می‌داد و بین هر تکرار یک دقیقه استراحت در نظر گرفته شد (۲۴).

جدول ۱. جزئیات برنامه شش هفته تمرین هوازی

هفته ها	زمان	شدت
اول	۲۵ دقیقه	۵۰ درصد حداکثر سرعت (۱۰ متر در دقیقه)
دوم	۳۰ دقیقه	۵۰ درصد حداکثر سرعت (۱۰ متر در دقیقه)
سوم	۳۰ دقیقه	۵۵ درصد حداکثر سرعت (۱۱ متر در دقیقه)
چهارم	۳۵ دقیقه	۵۵ درصد حداکثر سرعت (۱۱ متر در دقیقه)
پنجم	۳۵ دقیقه	۶۰ درصد حداکثر سرعت (۱۲ متر در دقیقه)
ششم	۴۰ دقیقه	۶۰ درصد حداکثر سرعت (۱۲ متر در دقیقه)

استخراج بافت قلب: پس از ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرین، چهار رت برای بررسی بیان Bax با تکنیک ایمونوهیستوشیمی و شش رت برای بررسی بیان ژن VEGF به‌طور تصادفی انتخاب شدند. برای بررسی ایمونوهیستوشیمی قبل از تشریح محلول‌های پارافرمالدئید[1] بافر شده، فرمالین[2]، سرم فیزیولوژیک و ست سرم تهیه و آماده‌سازی شد. پس از آماده‌سازی مواد مورد نیاز، حیوان با کتامین- زایلازین با نسبت ۱۰۰ به ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش و به حالت صلیب روی تخته شیب‌دار، زیر هود قرار گرفت، به‌صورتی که سر حیوان رو به پایین قرار گرفت. هدف از این شکل قرارگیری این بود که جریان مایعات به سمت مغز باشد. در این زمان با برشی در خط وسط تا حدود یک سانتی‌متر پایین‌تر از زائده گزیفوئید جناغ سینه[3]، قفسه سینه باز شد. سپس از رأس قلب ۰/۱ سی‌سی هپارین و ۰/۱ سی‌سی نیترات سدیم یک درصد به درون بطن چپ تزریق گردید. سپس با کنار زدن ریه چپ، کانول مربوط به سیستم پرفیوژن را از رأس قلب وارد بطن چپ نموده و هم‌زمان با برقرار کردن جریان نرمال سالین به بطن چپ، دهلیز راست جهت خروج خون شکاف داده شد. سرم فیزیولوژیک از طریق ست اتصالی به میزان ۲۰۰–۱۵۰ سی‌سی برای شستشوی رگ‌ها وارد بدن حیوان گردید. این کار تا شفاف شدن مایع خروجی از دهلیز راست و سفید شدن دست و پای حیوان ادامه یافت. سپس محلول پارافرمالدئید چهار درصد حل شده در بافر فسفات ۰/۱ مولار در حجم ۳۵۰–۲۵۰ سی‌سی از رگ‌ها عبور داده شد. به‌طور معمول با ورود اولین قطرات محلول در عضلات حیوان انقباضاتی دیده می‌شود. این مرحله تا سفت شدن کامل بدن حیوان ادامه یافت. در نهایت،

1. Paraformaldehyde
2. Formalin
3. Xiphoid sternum

پس از سفت شدن کامل بدن حیوان، شکم شکافته و قلب از بدن خارج و در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. برای بررسی ژنی، تشریح حیوان پس از بی‌هوشی، بدون انجام این مراحل و با رعایت شرایط استریل انجام شد. پس از بافت برداری، قلب در تانک ازت منجمد شده و بلافاصله به فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد منتقل گردید.

بررسی ایمونوهیستوشیمی Bax: ارزیابی Bax برای بررسی فرایند آپوپتوز بافت قلب انجام شد. تکنیک ایمونوهیستوشیمی فرآیند شناسایی انتخابی آنتی‌ژن‌ها یا همان پروتئین‌های داخل سلول‌های بافت، با استفاده از آنتی‌بادی‌هایی است که به‌طور اختصاصی به آنتی‌ژن‌های سلول‌ها در بافت متصل می‌شوند. در این روش پس از قالب‌گیری نمونه‌ها و قرار دادن آن‌ها روی لام‌های سیلانه و برای این‌که تغییرات بافتی ایجاد شده روی بافت قلب بررسی شود، نمونه‌ها به روش رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی طبق پروتکل شرکت ابکم[1] انگلستان و با استفاده از آنتی‌بادی Bax [E63] با کد ab32503 رنگ‌آمیزی شدند.

بررسی بیان ژن VEGF با استفاده از روش Real-Time PCR: برای آماده‌سازی نمونه، ۵۰ میلی‌گرم بافت قلب با دستگاه هموژنایزر به‌طور کامل هموژن شده و با استفاده از محلول ترایزول (یکتا تجهیز آزما، ایران)، لیز (حل) شد. براساس دستورالعمل کیت، جهت استخراج RNA از کلروفرم و ایزوپروپانول و برای شست‌وشوی آن از اتانول ۷۵ درصد استفاده شد. کمیت RNA استخراج شده با طول موج‌های ۲۶۰/۲۳۰ و ۲۶۰/۲۸۰ با استفاده از دستگاه نانودارپ[2] ساخت کشور آمریکا ارزیابی شد. سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (با حساسیت یک تا پنج میکروگرم) (یکتا تجهیز آزما، ایران) انجام شد.

برای اندازه‌گیری سطح بیان ژن VEGF، از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز معکوس[3] (RT-PCR) با کمک آنزیم Real Q Plus 2 × Master Mix Green (یکتا تجهیز آزما، ایران) و دستگاه بررسی ژن مدل روتور ژن[4] ساخت شرکت اپلاید بیوسیستم[5] کشور آمریکا استفاده شد. پروتکل به‌صورت دمایی واسرشته‌سازی اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و سپس ۴۰ چرخه متوالی واسرشته‌سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه، انجام پذیرفت. توالی پرایمرها (آغازگرها) با استفاده از سایت مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری[6] (NCBI) طراحی شد. هم‌چنین از ژن بتا-اکتین به‌عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد (جدول دو). پرایمرها به صورت اتصال اگزون- اگزون طراحی شدند. منحنی تکثیر هر واکنش RT-PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع بتا اکتین مربوطه نرمال‌سازی شد. سپس، زمانی که نمونه‌های کنترل محاسبه شدند، تفاوت CT[7] از نمونه‌های VEGF به‌دست آمد و نسبت ژن هدف به ژن مرجع با فرمول $۲^{-\Delta\Delta ct}$ محاسبه شد.

تمامی داده‌های بررسی بیان ژن با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ آنالیز و به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شدند. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو- ویلک[8] و برای مقایسه تفاوت بین‌گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی[9] در سطح معنی‌داری p<۰/۰۱ استفاده شد. نمودارها با کمک نرم‌افزار Excel ترسیم شدند.

جدول ۲. توالی پرایمرهای ژنی در قلب رت‌ها

ژن	نوع پرایمر	توالی پرایمرها	Tm (°C) (دمای اتصال)
VEGF	F	5′-AGAGATGAGCTTCCTACAGCAC -3′	۵۴
VEGF	R	5′-CGCCTCGGCTTGTCACAT -3′	
β-Actin	F	5′-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT -3′	۵۸
β-Actin	R	5′-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3′	

1. Abcam
2. Nano Drop
3. Reverse transcription polymerase chain
4. Rotor-Gene
5. Applied biosystems
6. The national center for biotechnology Information
7. Cycle of threshold
8. Shapiro-Wilk
9. Bonferroni

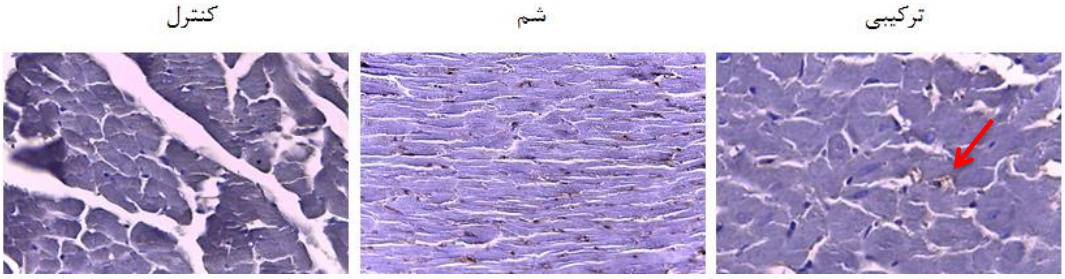
یافته‌ها

نتایج حاصل از تکنیک ایمونوهیستوشیمی برای بررسی میزان بیان Bax نشان داد که تزریق صفاقی متآمفتامین (گروه شم) به‌طور قابل توجهی موجب افزایش بیان این پروتئین شد (شکل یک). رنگدانه‌های قهوه‌ای در شکل یک، میزان بیان Bax را نشان می‌دهند. در گروه کنترل هیچ بیان قابل مشاهده‌ای از Bax وجود نداشت، در حالی‌که در گروه شم بیان بالایی از این پروتئین مشاهده شد. در گروه تمرین ترکیبی تنها در یک نقطه آثار جزئی از بیان Bax دیده شد که با فلش قرمز مشخص شده است.

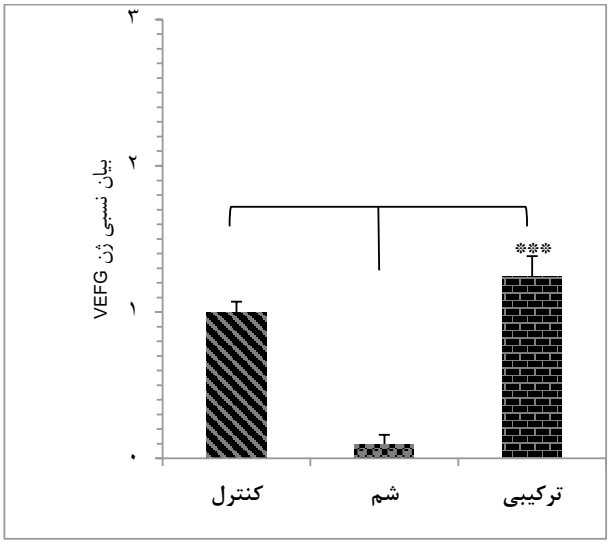
در مورد تغییرات بیان ژن VEGF نتایج آزمون آماری نشان داد که بین گروه‌های شم، کنترل و تمرین ترکیبی در میزان بیان این ژن تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۱). همچنین نتایج نشان داد تزریق متآمفتامین (در گروه شم) موجب کاهش معنی‌دار بیان VEGF، نسبت به گروه‌های کنترل و ترکیبی شده است. در گروه تمرین ترکیبی نیز، بیان این ژن نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۰۱) و گروه شم (p<۰/۰۰۰۱) افزایش معنی‌داری داشت (شکل سه).

بحث

بررسی ایمونوهیستوشیمی نشان داد در گروه شم نسبت به دو گروه کنترل و تمرین ترکیبی، بیان Bax افزایش و در گروه ترکیبی نسبت به گروه شم بیان این پروتئین کاهش یافته است. تحقیق شهرآبادی و دیگران (۲۰۲۲) نشان داد مصرف مزمن متآمفتامین موجب افزایش کاسپاز-۳ و کاهش ملوسین[1]، کیناز چسبان کانونی[2] (FAK) و پروتئین-۱-فعال‌کننده GTPase حاوی موتیف IQ[3] (IQGAP1) در بطن چپ رت‌های وابسته به متآمفتامین می‌شود (۱۶). عبدالله[4] و دیگران (۲۰۲۰) گزارش کردند متآمفتامین در موش‌ها موجب بروز علائم کاردیومیوپاتی از جمله آسیب سلولی، فیبروز و هایپرتروفی پاتولوژیک قلب، اختلال عملکرد



شکل ۲. میزان بیان Bax تحت اثر متآمفتامین و تمرین ترکیبی



شکل ۳. نمودار تغییرات بیان نسبی ژن VEGF. * نشانه‌ی تفاوت معنی دار بیان VEGF بین گروه تمرین ترکیبی و دو گروه شم و کنترل در سطح p<۰/۰۰۱.**

1. Melusin
2. Focal adhesion kinase
3. IQ-motif-containing GTPase activating protein 1
4. Abdullah

میتوکندری و عملکرد انقباضی می‌شود (۲۵). در تبیین سازوکار القای آپوپتوزیس از طریق پروتئین Bax، بیان شده است یک عامل استرسی موجب جابه‌جایی پروتئین Bax از سیتوزول به غشای خارجی میتوکندری می‌شود و به دنبال آن، موجب رهایش سیتوکروم C به فضای بین‌غشایی میتوکندری رخ می‌دهد. سیتوکروم C آزاد شده با کاسپاز-۹ و عامل -۱- فعال کننده پپتیداز آپوپتوزی[1] (Apaf-1) موجب تشکیل آپوپتوزوم شده و در ادامه، با فعال‌سازی آبشار کاسپازها، فرآیند آپوپتوز را آغاز می‌کند (۲۶، ۲۷).

یکی دیگر از یافته‌های تحقیق حاضر، کاهش معنی‌دار بیان VEGF در گروه شم بود. درحالی‌که، تمرین ترکیبی موجب افزایش معنی‌دار بیان این ژن شد. کاردیومیوسیت‌ها منبع تولید VEGF هستند. VEGF تنظیم کننده اصلی نفوذپذیری در عروق و رگزایی است. در مدل حیوانی، حذف VEGF موجب تغییر در واسکولوژنز[2] و آنژیوژنز[3] و ایجاد دیواره بطنی نازک‌تر می‌شود. در موش‌هایی که در آن‌ها ایزوفرم‌هایی از VEGF حذف شده بود، اختلال در رگزایی همراه با کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی گزارش شده است (۲۸). عوامل مؤثر در تنظیم مثبت بیان VEGF شامل عامل ۱-آلفا-القا کننده هیپوکسی[4] (HIF1-α)، عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا[5] (TGF-β)، عامل هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی[6] (NFκB)، اندوتلین-۱[7] (۲۹)، ایسکمی (۲۸) و فعالیت ورزشی می‌باشند (۳۰). از نظر دیاز[8] و دیگران (۲۰۰۲) و احمد و دیگران (۲۰۱۴)، VEGF از طریق افزایش بیان Bcl-2، که یک عامل آنتی‌آپوپتوز محسوب می‌شود، موجب مهار آپوپتوز می‌گردد (۱۲، ۱۳).

صداقت (۲۰۲۱) در تحقیق خود گزارش کرد تمرین ترکیبی موجب کاهش بیان Bax و افزایش بیان Bcl-2 در قلب رت‌های دیابتی می‌شود. ارکات[9] و دیگران (۲۰۱۴) در تحقیق خود گزارش کردند دویدن روی نوارگردان موجب افزایش بیان VEGF در قلب رت‌های دیابتی می‌شود (۳۰). آرانی[10] و دیگران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند فعالیت ورزشی موجب افزایش یون کلسیم دوظرفیتی[11] (Ca^{+2})، پروتئین کیناز فعال‌شونده با AMP[12] (AMPK) و آدنوزین مونوفسفات حلقوی[13] (cAMP) می‌شود که این‌ها به نوبه خود موجب تنظیم افزایشی هم‌فعال‌کننده-۱ آلفای گیرنده گاما فعال شده از طریق تکثیر پراکسی زوم[14] (PGC-1α) می‌گردند. PGC-1α یک هم‌فعال‌کننده چندکاره است که در یک مسیر موجب افزایش عامل افزایش‌دهنده میوسیت‌ها ۲[15] (MEF2) و در مسیری دیگر، موجب افزایش گیرنده آلفای مرتبط با استروژن[16] (ERR-α) می‌شود. یکی از اعمال ERR، تنظیم افزایشی VEGF است (۳۱). همچنین، تریفونوس[17] و دیگران (۲۰۲۱) بیان کردند که دو نوع تمرین تناوبی شدید و تمرین ترکیبی موجب افزایش بیان VEGF در عضلات اسکلتی مردان مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می‌شود، اما بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نکردند (۳۲). دوو ژیائوچن[18] و دیگران (۲۰۲۱) اثر سه روش تمرین مقاومتی با شدت کم، شدت بالا و همراه با محدودیت جریان خون را بر بیان VEGF بررسی کردند و گزارش دادند که بیان این عامل در گروه با شدت کم، نسبت به پیش‌آزمون تغییر معنی‌داری ندارد؛ در حالی که در دو گروه شدت بالا و محدودیت جریان خون افزایش معنی‌داری مشاهده شد. همچنین میزان بیان VEGF در این دو گروه به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه با شدت کم بود، اما بین گروه‌های شدت بالا و محدودیت جریان خون تفاوت معنی‌داری گزارش نشد (۳۳). در پژوهش حاضر، افزایش بیان VEGF احتمالاً ناشی از بهبود وضعیت ضداکسایشی القاشده توسط فعالیت ورزشی است؛ موضوعی که با یافته‌های شفیعی و دیگران (۲۰۲۲) مبنی بر افزایش ظرفیت ضداکسایشی تام هیپوکمپ رت‌های وابسته به متآمفتامین در پاسخ به تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط همسو است (۳۴).

به نظر می‌رسد بهبود عملکرد سیستم ایمنی تابع افزایش جریان خون است که خود، تحت تأثیر فعالیت ورزشی است، چرا که هنگام فعالیت ورزشی، تقاضای خون در بافت‌های عضلانی افزایش می‌یابد و همین امر، کار قلب را

1. Apoptotic peptidase activating factor 1
2. Vasculogenesis
3. Angiogenesis
4. Hypoxia-inducible factor 1-alpha
5. Transforming growth factor beta
6. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
7. Endothelin
8. Dias
9. Erekat
10. Arany
11. Calcium
12. AMP-activated protein kinase
13. Cyclic adenosine monophosphate
14. Peroxisomal proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α
15. Myocyte enhancer factor-2
16. Estrogen-related receptor-α
17. Tryfonos
18. Du Xiao Chen

بیشتر می‌کند. افزایش جریان خون ناشی از فعالیت ورزشی از یک‌سو، موجب افزایش تنش برشی در اندوتلیوم عروقی و سنتز نیتریک اکساید[1] (NO) شده (۳۵، ۳۶) که موجب اتساع عروقی و تسهیل جریان خون می‌گردد و از سوی دیگر، موجب کاهش عوامل التهابی مانند سایتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسبان، مونوسیت ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌گردد (۳۷). همه این عوامل در کنار هم موجب بهبود عملکرد سیستم ایمنی بدن در اثر سازگاری به فعالیت ورزشی می‌شوند. نتیجه این تحقیق با نتایج تحقیقات صداقت (۲۰۲۱)، شهرآبادی و دیگران (۲۰۲۲)، تریفونوس و دیگران (۲۰۲۱) و ارکات و دیگران (۲۰۱۴) در مورد اثر فعالیت ورزشی بر تنظیم کاهشی عوامل پروآپوپتوز و تنظیم افزایش عوامل آنتی‌آپوپتوز هم‌راستا می‌باشد، اما بررسی اثر شدت‌های مختلف فعالیت‌های ورزشی بر آپوپتوز نیازمند تحقیقات بیشتری است .

نتیجه‌گیری: این پژوهش نشان داد که مصرف طولانی مدت و مکرر مت‌آمفتامین موجب افزایش بیان پروتئین‌هایی نظیر Bax می‌گردد که از طریق اختلال در عملکرد میتوکندریایی، موجب توسعه آبشار آپوپتوزی در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود. همین طور این ماده افیونی موجب اختلال در بیان VEGF شد که عاملی بازدارنده در مسیر آپوپتوز است. در مقابل، تمرین ترکیبی موجب بهبود عملکرد قلبی عروقی از طریق کاهش بیان Bax و افزایش بیان VEGF شد. می‌توان گفت فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان یک ابزار مؤثر درمانی غیر تهاجمی برای بیماران مبتلا به سوء مصرف مت‌آمفتامین باشد، اما همواره در برابر این گونه مواد می‌بایست اقدامات پیشگرانه اصلی‌ترین دغدغه جوامع انسانی باشد.

تعارض منافع

در این پژوهش نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

قدردانی و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری فیزیولوژی ورزش می‌باشد. از کلیه اساتید و پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی قم و اساتید محترم دانشگاه حکیم سبزواری که در این اثر پژوهشی مشارکت داشتند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Won S, Hong RA, Shohet RV, Seto TB, Parikh NI. Methamphetamine-associated cardiomyopathy. Clinical Cardiology. 2013 Dec;36(12):737-42. https://doi.org/10.1002/clc.22195

2. Rawson RA. Current research on the epidemiology, medical and psychiatric effects, and treatment of methamphetamine use. Journal of Food and Drug Analysis. 2013 Dec 1;21(4):S77-81. https://doi.org/10.1016/j.jfda.2013.09.039

3. Homer BD, Solomon TM, Moeller RW, Mascia A, DeRaleau L, Halkitis PN. Methamphetamine abuse and impairment of social functioning: a review of the underlying neurophysiological causes and behavioral implications. Psychological Bulletin. 2008 Mar;134(2):301. https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.2.301

4. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. Annual Review of Pharmacology Toxicology. 2007 Feb 10;47(1):681-98. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105140

5. Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. BMC Pharmacology. 2006 Mar 3;6(1):6. https://doi.org/10.1186/1471-2210-6-6

6. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. Aging (Albany NY). 2012 May 31;4(5):330. https://doi.org/10.18632/aging.100459

1. Nitric Oxide

7. Warren CF, Wong-Brown MW, Bowden NA. BCL-2 family isoforms in apoptosis and cancer. Cell Death & Disease. 2019 Feb 21;10(3):177. https://doi.org/10.1038/s41419-019-1407-6

8. Calvino Fernández M, Parra Cid T. H. pylori and mitochondrial changes in epithelial cells. The role of oxidative stress. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2010 Jan 1;102(1):41-50. https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000100006

9. Chen C, Qincao L, Xu J, Du S, Huang E, Liu C, Lin Z, Xie WB, Wang H. Role of PUMA in methamphetamine-induced neuronal apoptosis. Toxicology Letters. 2016 Jan 5;240(1):149-60. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.10.020

10. Tayal V, Kalra BS. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics—An update. European Journal of Pharmacology. 2008 Jan 28;579(1-3):1-2. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.10.049

11. Tang JY, Li S, Li ZH, Zhang ZJ, Hu G, Cheang LC, et al. Calycosin promotes angiogenesis involving estrogen receptor and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway in zebrafish and HUVEC. PloS One. 2010 Jul 29;5(7):e11822. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011822

12. Dias S, Shmelkov SV, Lam G, Rafii S. VEGF165 promotes survival of leukemic cells by Hsp90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2002 Apr 1;99(7):2532-40. https://doi.org/10.1182/blood.v99.7.2532

13. Ahmed MB, Nabih ES, Louka ML, Abdel Motaleb FI, El Sayed MA, Elwakiel HM. Evaluation of nestin in lung adenocarcinoma: relation to VEGF and Bcl-2. Biomarkers. 2014 Feb 1;19(1):29-33. https://doi.org/10.3109/1354750x.2013.863975

14. Shahidi S, Hasanein P. Behavioral effects of fatty acid amide hydrolase inhibition on morphine withdrawal symptoms. Brain Research Bulletin. 2011 Aug 10;86(1-2):118-22. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.06.019

15. Lee NK, Rawson RA. A systematic review of cognitive and behavioural therapies for methamphetamine dependence. Drug and Alcohol Review. 2008 May;27(3):309-17. https://doi.org/10.1080/09595230801919494

16. Shahrabadi H, Haghighi AH, Askari R, Asadi-Shekaari M, Souza DC, Gentil P. Effect of high-intensity interval training on cardiac apoptosis markers in methamphetamine-dependent rats. Current Issues in Molecular Biology.2022 Jul 4;44(7):3030-8.https://doi.org/10.3390/cimb44070209

17. Yazdanparast CB, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi AP. Increased expression of bax and bcl2 apoptosis biomarkers in the heart of old female rats after interval training and curcumin consumption. Jorjani Biomedicine Journal. 2018 Dec;6(4):40-52. [In Persian]. https://doi.org/10.29252/jorjanibiomedj.6.4.40

18. Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: experimental model of heart failure. PloS One. 2014 Oct 23;9(10):e110317. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110317

19. Sedaghat M. Cardiac remodeling, apoptosis-related process (Bax, Bcl-2), and their ratio (Bax/Bcl-2) in cardiomyocytes of diabetic rats after combined exercise training and taurine supplementation. Comparative Clinical Pathology. 2021 Oct;30(5):801-10. https://doi.org/10.1007/s00580-021-03275-4

20. Shimojo GL, Silva Dias DD, Malfitano C, Sanches IC, Llesuy S, Ulloa L, et al. Combined aerobic and resistance exercise training improve hypertension associated with menopause. Frontiers in Physiology. 2018 Oct 29;9:1471. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01471

21. Sedaghat M, Choobineh S, Ravasi AA. Taurine with combined aerobic and resistance exercise training alleviates myocardium apoptosis in STZ-induced diabetes rats via Akt signaling pathway. Life Sciences. 2020 Oct 1;258:118225. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118225

22. Groman SM, Rich KM, Smith NJ, Lee D, Taylor JR. Chronic exposure to methamphetamine disrupts reinforcement-based decision making in rats. Neuropsychopharmacology. 2018 Mar;43(4):770-80. https://doi.org/10.1038/npp.2017.159

23. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Preventive Cardiology. 2007 Dec 1;14(6):753-60

24. Sanches IC, Conti FF, Sartori M, Irigoyen MC, De Angelis K. Standardization of resistance exercise training: effects in diabetic ovariectomized rats. International Journal of Sports Medicine. 2014 Apr;35(04):323-9. https://doi.org/10.1055/s-0033-1351254

25. Abdullah CS, Aishwarya R, Alam S, Morshed M, Remex NS, Nitu S, et al. Methamphetamine induces cardiomyopathy by Sigmar1 inhibition-dependent impairment of mitochondrial dynamics and function. Communications Biology. 2020 Nov 17;3(1):682. https://doi.org/10.1038/s42003-020-01408-z

26. Calvino Fernández M, Parra Cid T. H. pylori and mitochondrial changes in epithelial cells. The role of oxidative stress. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2010 Jan 1;102(1):41-50. https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000100006

27. Kondratskyi A, Kondratska K, Skryma R, Prevarskaya N. Ion channels in the regulation of apoptosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2015 Oct 1;1848(10):2532-46. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.030

28. Abraham D, Hofbauer R, Schäfer R, Blumer R, Paulus P, Miksovsky A, et al. Selective downregulation of VEGF-A165, VEGF-R1, and decreased capillary density in patients with dilative but not ischemic cardiomyopathy. Circulation Research. 2000 Oct 13;87(8):644-7. https://doi.org/10.1161/01.res.87.8.644

29. Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in cardiomyocytes and heart diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Jul 26;21(15):5294. https://doi.org/10.3390/ijms21155294

30. Erekat NS, Al-Jarrah MD, Al Khatib AJ. Treadmill exercise training improves vascular endothelial growth factor expression in the cardiac muscle of type I diabetic rats. Cardiology Research. 2014 Feb 27;5(1):23. https://doi.org/10.14740/cr314w

31. Arany Z, Foo SY, Ma Y, Ruas JL, Bommi-Reddy A, Girnun G, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1α. Nature. 2008 Feb 21;451(7181):1008-12. https://doi.org/10.1038/nature06613

32. Tryfonos A, Tzanis G, Pitsolis T, Karatzanos E, Koutsilieris M, Nanas S, Philippou A. Exercise training enhances angiogenesis-related gene responses in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. Cells. 2021 Jul 28;10(8):1915. https://doi.org/10.3390/cells10081915

33. Du X, Chen W, Zhan N, Bian X, Yu W. The effects of low-intensity resistance training with or without blood flow restriction on serum BDNF, VEGF and perception in patients with post-stroke depression. Neuroendocrinology Letters. 2021 Jan 1;42(4):229-35. https://doi.org/10.1186/isrctn51633853

34. Shafiei A, Haghighi AH, Askari R, Keyhani A, Nabavizadeh MS, Asadi-Shekaari M. Effects of moderate-intensity interval training on gene expression and antioxidant status in the hippocampus of methamphetamine-dependent rats. Neurotoxicity Research. 2022 Oct;40(5):1455-63. https://doi.org/10.1007/s12640-022-00532-4

35. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. Nature. 2005 Dec 15;438(7070):967-74. https://doi.org/10.1038/nature04483

36. Egginton S, Zhou AL, Brown MD, Hudlicka O. Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. Cardiovascular Research. 2001 Feb 16;49(3):634-46. https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00282-0

37. Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. Acta Neuropathologica. 2005 Apr;109(3):237-46. https://doi.org/10.1007/s00401-004-0943-y