

تغییرات بیان ژن نسبی پروپیوملانوکورتین (POMC) و گیرنده‌ی ملانوکورتین ۴ (MC4R) در پی فعالیت بدنی هوازی و سیلوسایبین در موش های صحرائی ماده نژاد ویستار مسموم شده با شیشه (Methamphetamine)

دانیال حکاک^۱، رامبد خواجه ای^{۲*}، سید جواد ضیاءالحق^۳، اکبر صفی پور افشار^۴

۱. دانشجوی دکتری، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، ایران

۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، ایران

۳. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، ایران

۴. دانشیار، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۱۱۴۱۴۰۹، آدرس ایمیل: r.khajeie@gmail.com

چکیده

شیشه (Methamphetamine)، یک ماده مخدر و محرک سیستم عصبی مرکزی است که به طور مستقیم بر روی مغز تأثیر می‌گذارد و تأثیرات قابل توجهی بر رفتارهای غذایی فرد داشته باشد. ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با توجه به وزن و شرایط سنی انتخاب و به ۵ گروه (n=۶) -۱ کنترل سالم -۲ دریافت مت آمفتامین -۳ مت آمفتامین + فعالیت هوازی -۴ مت آمفتامین + سیلوسایبین -۵ مت آمفتامین + فعالیت هوازی + سیلوسایبین تقسیم شدند. القای داخل صفاقی مت آمفتامین با دوز ۱۰ میلی‌گرم و القای سیلوسایبین با دوز ۰/۰۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در نظر گرفته شد. برنامه تمرین هوازی شامل ۴ هفته دویدن روی تردمیل با سرعت ۲۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و ۶ روز در هفته در گروه های معتاد به متامفتامین بود. بافت مغز برای بررسی بیان ژن های پروپیوملانوکورتین (POMC) و گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R) به آزمایشگاه مربوطه ارسال شد. از روش محاسبه فولدچنج نسبی برای تجزیه و تحلیل بیان ژن استفاده شد. نتایج نشان داد القاء مت آمفتامین موجب افزایش ۱۶۶ درصدی بیان ژن POMC و ۴۴ درصدی MC4R می‌شود. بعلاوه، هر دو مداخله موجب کاهش بیان هر دو ژن شده و البته ترکیب هر دو مداخله موجب هم افزایشی و بهبود بیشتر این ژن ها شده بود. از طرفی، بنظر می‌رسد در مقایسه دو مداخله، فعالیت بدنی هوازی نسبت به قارچ سیلوسایبین در کاهش بیان هر دو ژن موثر تر باشد. بنظر میرسد القاء مت آمفتامین (شیشه) موجب کاهش ژن های درگیر در افزایش اشتها شده و سیری را بصورت کاذب تحریک میکند. از طرفی، پژوهش حاضر نشان داد ترکیب فعالیت هوازی و سیلوسایبین موجب افزایش اشتها و سرکوب افزایش پیش رونده ژن های سیری در هیپوتالاموس می‌شود. در مقایسه هر کدام، بنظر میرسد فعالیت بدنی نسبت به سیلوسایبین موثرتر باشد.

کلمات کلیدی: شیشه، مت آمفتامین، سیلوسایبین، فعالیت بدنی هوازی، پروپیوملانوکورتین، گیرنده ملانوکورتین ۴

Increased relative gene expression of Proopiomelanocortin (POMC) and Melanocortin 4 Receptor (MC4R) following aerobic exercise and psilocybin in female Wistar rats poisoned with Crystal (Methamphetamine)

Daniyal Hakak ¹, Dr. Rambod Khajaei ^{2*}, Dr. Seyyed Javad Ziaolhagh ³, Akbar Safi-Pour-Afshar ⁴

1. Ph.D. student, Department of Sports Sciences, Islamic Azad University, Neyshabur branch, Iran
2. Assistant Professor, Department of Sports Sciences, Islamic Azad University, Neyshabur Branch, Iran
3. Assistant Professor, Sports Science Department, Islamic Azad University, Shahroud Branch, Iran
4. Associate Professor, Department of Sports Sciences, Islamic Azad University, Neyshabur Branch, Iran

*Corresponding author: Department of Sports Sciences, Islamic Azad University, Neyshabur Branch, Iran. Phone: 09151141409, E-mail: r.khajeie@gmail.com

Abstract

Crystal (Methamphetamine) is a drug and stimulant of the central nervous system that directly affects the brain and has significant effects on a person's eating behavior. 30 female Wistar rats were selected according to weight and age conditions and divided into 5 groups (n=6) 1- healthy control 2- received methamphetamine 3- methamphetamine + aerobic activity 4- methamphetamine + psilocybin 5- methamphetamine + aerobic activity + psilocybin were divided. Intraperitoneal induction of methamphetamine with a dose of 10 mg and induction of psilocybin with a dose of 0.025 mg/kg was considered intraperitoneally. The aerobic exercise program included 4 weeks of running on a treadmill at a speed of 25 meters per minute for 30 minutes and 6 days a week in methamphetamine addicted groups. The brain tissue was sent to the relevant laboratory to investigate the expression of proopiomelanocortin (POMC) and melanocortin 4 receptor (MC4R) genes. Relative fold change calculation method was used for gene expression analysis. The results showed that induction of methamphetamine increases the expression of POMC gene by 166% and MC4R by 44%. In addition, both interventions decreased the expression of both genes, and of course, the combination of both interventions resulted in synergy and improvement of these genes. On the other hand, comparing two interventions, it seems that aerobic physical activity is more effective than psilocybin mushroom in reducing the expression of both genes. It seems that the induction of methamphetamine reduces the genes involved in increasing appetite and falsely stimulates satiety. On the other hand, the present study showed that the combination of aerobic activity and psilocybin increases appetite and suppresses the progressive increase of satiety genes in the hypothalamus. Comparing each, physical activity seems to be more effective than psilocybin.

Keywords: Crystal, methamphetamine, psilocybin, aerobic physical activity, proopiomelanocortin, melanocortin 4 receptor

شیشه (مت آمفتامین) (Methamphetamine)، یک ماده مخدر قوی و محرک سیستم عصبی مرکزی است که به طور مستقیم بر روی مغز تأثیر می‌گذارد. مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند تأثیرات قابل توجهی بر اشتها و رفتارهای غذایی فرد داشته باشد. یکی از تأثیرات اولیه و معمول مت‌آمفتامین کاهش اشتها است. این ماده با تحریک انتشار نوراپی‌نفرین و دوپامین در مغز، سیستم عصبی مرکزی را تحریک کرده و باعث کاهش احساس گرسنگی می‌شود. به همین دلیل، افرادی که از مت‌آمفتامین استفاده می‌کنند، ممکن است برای مدت‌های طولانی احساس گرسنگی نکنند و غذا نخورند (۱). به دلیل کاهش اشتها و کاهش مصرف غذا، مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین ممکن است کاهش وزن قابل توجهی را تجربه کنند. این کاهش وزن می‌تواند به سرعت اتفاق بیفتد و منجر به مشکلات جدی سلامتی شود (۲). همچنین استفاده طولانی مدت از مت‌آمفتامین می‌تواند به اختلالات تغذیه‌ای مانند بی‌اشتهایی عصبی (Anorexia Nervosa) منجر شود. افراد ممکن است به طور غیرطبیعی از غذا خودداری کنند و این می‌تواند عوارض جدی برای سلامتی آن‌ها به همراه داشته باشد. کاهش وزن شدید و سوءتغذیه می‌تواند به ضعف جسمانی، کاهش ایمنی بدن، مشکلات گوارشی و کمبود ویتامین‌ها و مواد معدنی منجر شود. از طرفی، هنگامی که فرد مصرف مت‌آمفتامین را متوقف می‌کند، ممکن است اشتها او به شدت افزایش یابد. این افزایش اشتها می‌تواند منجر به افزایش وزن سریع و مشکلات متابولیک شود (۳). در مجموع، مصرف مت‌آمفتامین تأثیرات منفی زیادی بر روی اشتها و وضعیت تغذیه‌ای افراد دارد. این تأثیرات می‌توانند به مشکلات جدی جسمانی و روانی منجر شوند و نیازمند مداخلات درمانی و پزشکی مناسب هستند (۳).

مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند بر سیستم‌های مختلفی در مغز تأثیر بگذارد که در تنظیم اشتها و رفتارهای تغذیه‌ای نقش دارند. یکی از این سیستم‌ها، سیستم پروپومیلانوکورتین (POMC) و گیرنده‌های ملانوکورتین-۴ (MC4R) است. POMC یک پیش‌ساز پروتئینی است که در نواحی خاصی از مغز، از جمله هسته‌های قوسی هیپوتالاموس، بیان می‌شود (۴). POMC، به چندین پپتید فعال بیولوژیکی، از جمله α -MSH (ملانوکورتین)، تجزیه می‌شود که نقش مهمی در تنظیم اشتها و مصرف غذا دارد. گیرنده ملانوکورتین-۴ (MC4R)، یکی از گیرنده‌های اصلی است که به وسیله ملانوکورتین‌ها فعال می‌شود. فعال‌سازی MC4R در مغز باعث کاهش اشتها و افزایش مصرف انرژی می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند باعث افزایش بیان ژن POMC در هیپوتالاموس شود. افزایش بیان POMC ممکن است به افزایش تولید پپتیدهای ملانوکورتین مانند α -MSH منجر شود. افزایش تولید α -MSH ناشی از افزایش بیان POMC می‌تواند به فعال‌سازی بیشتر MC4R منجر شود (۵). فعال‌سازی MC4R نقش مهمی در کاهش اشتها دارد. بنابراین، مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند از طریق افزایش فعالیت سیستم POMC-MC4R باعث کاهش اشتها شود. محققان سازوکارهای متعددی را در این زمینه بررسی کرده‌اند. برای مثال، مت‌آمفتامین با افزایش ترشح نوروترانسمیترهایی مانند دوپامین و نوراپی‌نفرین بر عملکرد مغز تأثیر می‌گذارد. همچنین، مت‌آمفتامین باعث افزایش سطح استرس و تغییر در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) می‌شود و اینکه مصرف مت‌آمفتامین می‌تواند باعث افزایش التهابات مغزی شود که ممکن است بر بیان ژن‌های مرتبط با اشتها و نوروترانسمیترها تأثیر بگذارد (۶).

بیان شده است فعالیت هوازی تأثیرات قابل توجهی بر بیان ژن‌های مختلف در بدن دارد، از جمله ژن‌های مرتبط با تنظیم اشتها و متابولیسم مانند پروپومیلانوکورتین (POMC) و گیرنده ملانوکورتین-۴ (MC4R) دارد. فعالیت هوازی می‌تواند منجر به افزایش بیان ژن POMC در هیپوتالاموس شود. این افزایش بیان ممکن است باعث تولید بیشتر پپتیدهای مشتق از POMC مانند α -MSH شود که نقش مهمی در تنظیم اشتها و مصرف انرژی دارند (۷). افزایش تولید α -MSH ناشی از افزایش بیان POMC می‌تواند به فعال‌سازی بیشتر MC4R منجر شود. فعال‌سازی MC4R باعث کاهش اشتها و افزایش مصرف انرژی می‌شود. به این ترتیب، فعالیت هوازی می‌تواند از طریق سیستم POMC-MC4R به تنظیم بهتر وزن و بهبود متابولیسم کمک کند. فعالیت هوازی می‌تواند باعث افزایش ترشح نوروترانسمیترهایی مانند سروتونین و نوراپی‌نفرین شود که بر عملکرد هیپوتالاموس تأثیر می‌گذارند و ممکن است بیان ژن‌های POMC و MC4R را تحت تأثیر قرار دهند (۸). همچنین، فعالیت هوازی می‌تواند باعث افزایش سطح هورمون‌هایی مانند انسولین و لپتین شود که بر بیان ژن‌های مرتبط با اشتها و متابولیسم

اثرگذارند و در نهایت، فعالیت هوازی می‌تواند حساسیت به انسولین را بهبود بخشد، که می‌تواند به تنظیم بهتر متابولیسم گلوکز و چربی‌ها کمک کند و در نتیجه بر بیان ژن‌های مرتبط با اشتها و مصرف انرژی تأثیر بگذارد. بطور کلی، فعالیت هوازی می‌تواند تأثیرات مثبتی بر بیان ژن‌های POMC و MC4R داشته باشد که نقش مهمی در تنظیم اشتها و متابولیسم دارند. افزایش بیان POMC و فعال‌سازی MC4R می‌تواند به کاهش اشتها، افزایش مصرف انرژی و بهبود متابولیسم منجر شود. این تغییرات می‌توانند به تنظیم بهتر وزن و بهبود وضعیت جسمانی کمک کنند (۹).

از طرفی، سیلوسایبین، یک ترکیب روانگردان طبیعی است که در برخی قارچ‌ها یافت می‌شود و به عنوان یک آگونیست سروتونینی عمل می‌کند. تأثیرات سیلوسایبین بر مغز و سیستم عصبی مرکزی می‌تواند بر بیان ژن‌های مختلف از جمله ژن‌های مرتبط با اشتها و متابولیسم مانند پروپومیلانوکورتین (POMC) و گیرنده ملانوکورتین-۴ (MC4R) تأثیر بگذارد. سیلوسایبین با اثرات آگونیستی بر گیرنده‌های سروتونینی ممکن است بر بیان ژن POMC تأثیر بگذارد (۱۰). فعال‌سازی این گیرنده‌ها می‌تواند منجر به افزایش بیان POMC در نواحی خاصی از مغز مانند هیپوتالاموس شود. افزایش تولید α -MSH ناشی از افزایش بیان POMC می‌تواند به فعال‌سازی بیشتر MC4R منجر شود. این فعال‌سازی ممکن است باعث کاهش اشتها و افزایش مصرف انرژی شود. سیلوسایبین به عنوان یک آگونیست سروتونینی، به ویژه بر گیرنده HT2A-۵ تأثیر می‌گذارد که می‌تواند بر تنظیم بیان ژن‌های POMC و MC4R مؤثر باشد (۱۱). سروتونین نقش مهمی در تنظیم اشتها و خلق‌وخو دارد و می‌تواند با تأثیر بر نورون‌های هیپوتالاموس، بیان ژن‌های مرتبط با اشتها را تغییر دهد. بطور کلی، سیلوسایبین می‌تواند از طریق تأثیر بر سیستم سروتونینی و نوروترانسمیتری مغز، بر بیان ژن‌های POMC و MC4R تأثیر بگذارد. این تأثیرات می‌توانند به کاهش اشتها و تغییرات مثبت در متابولیسم منجر شوند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های دقیق و تأثیرات بلندمدت سیلوسایبین بر این سیستم‌ها مورد نیاز است (۱۲).

باتوجه به موارد ذکر شده و اثرگذار بودن فعالیت بدنی هوازی و سیلوسایبین بر ژن‌های پروپومیلانوکورتین و گیرنده ملانوکورتین ۴ در قوس هیپوتالاموس و البته عدم وجود منابع کافی جهت بررسی این متغیرها در کنار یکدیگر، پژوهش حاضر درصدد کشف این روابط در موش‌های صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

طرح تحقیق و جامعه آماری

طرح تحقیق حاضر از نوع آزمایشگاهی و تجربی است که تحت نظارت کمیته اخلاق در پزشکی و کمیته حمایت از حقوق حیوانات با مجوز IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1403.002 به تصویب رسید. در مطالعه حاضر ۳۰ سر موش ویستار از جنس ماده در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۴۰ گرم تشکیل می‌دادند. موش‌ها از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تهیه شدند. برای موش‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، یک هفته زمان جهت کاهش استرس و آشنایی با محیط جدید و یک هفته زمان برای آشنایی با تردمیل در نظر گرفته شد. در ادامه باتوجه به وزن، حیوانات در ۵ گروه ۶ تایی کنترل سالم، دریافت مت‌آمفتامین، مت‌آمفتامین + فعالیت هوازی، مت‌آمفتامین + سیلوسایبین، مت‌آمفتامین + فعالیت هوازی + سیلوسایبین تقسیم‌بندی شدند. برای ثبت تغییرات وزنی حیوانات، وزن‌کشی قبل از شروع، در طول اجرای پروتکل‌ها و پس از آن هر هفته انجام و ثبت گردید.

القاء مت‌آمفتامین

مت‌آمفتامین از شرکت سیگما آلدریچ خریداری و در نرمال سالین ۰٫۹٪ محلول شد جهت القای مت‌آمفتامین، موش‌ها میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز (mg/kg/day) تزریق درون صفاقی مت‌آمفتامین (به دلیل ایجاد استرس مزمن) را با استفاده از سرنگ انسولین به مدت ۵ روز دریافت کردند (۱۳).

پروتکل دریافت مکمل سیلوسایبین

سیلوسایبین بعد از عصاره‌گیری توسط مرکز پژوهش‌های گیاهان دارویی دانشگاه آزاد شاهرود، طی یک دوره ۴ هفته‌ای ترک (۶ روز در هفته) به صورت میکرو دوز، با دوز ۰٫۰۲ mg/kg به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شد. تزریق حیوانات بعد از تمرین و حدود ساعت ۱٫۵ الی ۲٫۵ بعد از ظهر انجام شد (۱۴).

پروتکل تمرین هوازی

پروتکل تمرین هوازی که به صورت تمرین استقامتی روی تردمیل جوندگان با پنج لاین مجزا انجام شد. در انتهای هر لاین، یک بخش الکتریکی قرار داشت که وقتی موش‌ها در نزدیکی بخش انتهایی لاین خود وارد می‌شدند، شوک الکتریکی سبکی را دریافت می‌کردند. قبل از شروع پروتکل تمرینی، حیوانات یک دوره آشناسازی کبا تردمیل را انجام دادند. برنامه تمرینی به مدت ۴ هفته تمرین هوازی روی تردمیل بود. ورزش مزمن (تمرین) شامل ۴ هفته برنامه دویدن با سرعت ۲۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و ۶ روز در هفته (در مجموع ۲۴ جلسه) و بین ساعت ۹ تا ۱۲ صبح انجام می‌شد (۱۵) (جدول ۱).

جدول ۱: پروتکل تمرین هوازی

زمان	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم
سرعت m/min	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵
زمان min	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰

روش نمونه‌گیری بیان ژن

جهت بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت قشر مخ با استفاده از تیزول، انجام گرفت، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص نمونه RNA به صورت کمی بدست آمد.

$$C (\mu\text{g}/\mu\text{l}) = A_{260} \times \epsilon \times d/1000$$

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از تمامی نمونه‌های مورد مطالعه مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا پرایمرهای طراحی شده، مربوط به ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفت، و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام پذیرفت. توالی آغازگرها در جدول ۲ نشان داده شده است. برای کنترل داخلی از mRNA β -actin استفاده شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: 95° به مدت ۱۰ دقیقه، 95° به مدت ۱۰ ثانیه، و به دنبال آن 45° سیکل 10° ثانیه‌ای در حرارت 60° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جدول ۲. الگوی پرایمر ژن ها

اندازه محصول (BP)	توالی	نام ژن
۲۰۰	F: CCATAGATGTGTGGAGCTGGTG R: CATCTCCGTTGCCAGGAAACAC	POMC
۳۸۰	F: CCTGAGGTGTTTGTGACTCTGG R: AACGCTCACCAGCATATCAGCC	MC4R
۱۹۵	F: AAAGTTGTCATGGATGACC R: CATGGAGAAGGCTGGGG	GAPDH (HOUSEKEEPING)

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات

در این پژوهش از برای بررسی تفاوت میان بیان ژن گروه های مختلف از روش های نوین بیوانفورماتیک استفاده شده است. بدین منظور جهت تجزیه و تحلیل داده های به دست آمده در گروه ها، از روش فولدچنج و محاسبه اختلاف داده ها با ژن مرجع تجزیه و تحلیل انجام شده است. محاسبه فولدچنج (Fold Change) برای بیان ژن یک روش رایج برای مقایسه سطح بیان ژن در شرایط مختلف (مانند قبل و بعد از یک درمان) است. فولدچنج نشان می دهد که سطح بیان ژن در یک نمونه چگونه نسبت به نمونه ی دیگر تغییر کرده است. مراحل محاسبه فولدچنج به طور کلی به شرح زیر است:

۱. استخراج RNA و سنتز cDNA : ابتدا RNA از نمونه ها استخراج می شود و سپس به cDNA تبدیل می شود.
۲. اندازه گیری سطح بیان ژن با استفاده از qPCR : بیان ژن مورد نظر و ژن مرجع (ژن هایی که سطح بیان آنها ثابت است، مانند GAPDH) در هر دو نمونه اندازه گیری می شود. این کار با استفاده از روش qPCR انجام می شود.
۳. محاسبه میانگین Ct : مقدار Ct (چرخه ی آستانه) برای هر نمونه و هر ژن به دست می آید. بهتر است میانگین Ct چندین تکرار محاسبه شود تا دقت افزایش یابد.
۴. محاسبه ΔCt (Delta Ct) : ΔCt با کم کردن مقدار Ct ژن مرجع از مقدار Ct ژن مورد نظر به دست می آید.

$$\Delta Ct = Ct_{\text{target}} - Ct_{\text{reference}}$$

۵. محاسبه $\Delta\Delta Ct$ (Delta Delta Ct) : $\Delta\Delta Ct$ با کم کردن ΔCt کنترل از ΔCt نمونه به دست می آید.

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{sample}} - \Delta Ct_{\text{control}}$$

۶. محاسبه فولدچنج : فولدچنج با استفاده از رابطه ی زیر محاسبه می شود:

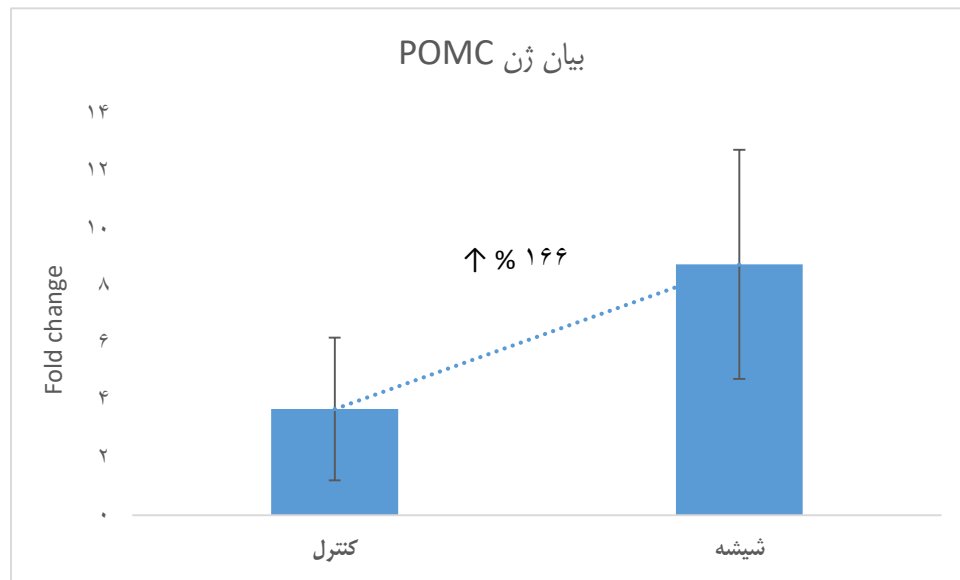
$$\text{Fold Change} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

در این معادله، اگر $\Delta\Delta Ct$ منفی باشد، فولدچنج بزرگتر از ۱ خواهد بود که نشان‌دهنده افزایش بیان ژن در نمونه مورد نظر است. اگر $\Delta\Delta Ct$ مثبت باشد، فولدچنج کمتر از ۱ خواهد بود که نشان‌دهنده کاهش بیان ژن در نمونه مورد نظر است (16).

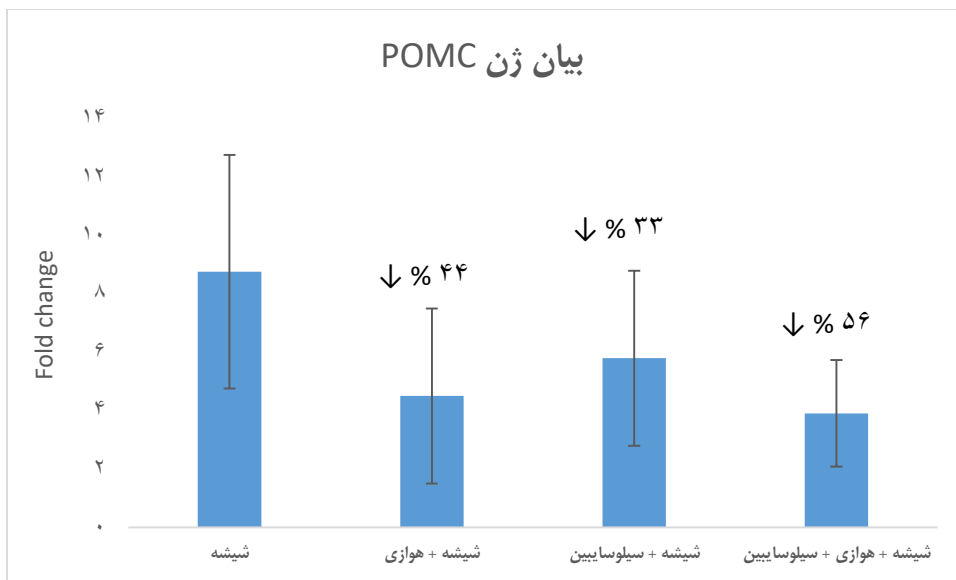
نتایج

بررسی بیان ژن پروپیوملانوکورتین نشان داد القاء مت آمقتامین (شیشه) موجب افزایش ۱۶۶ درصدی این ژن نسبت به گروه کنترل سالم شده است (نمودار ۱). همچنین بعد از دریافت سیلوسایبین و فعالیت هوازی، بیان این ژن کاهش نشان داده و تقریباً به مقادیر گروه کنترل سالم مخصوصاً در گروه ترکیب فعالیت هوازی و سیلوسایبین رسید (۵۶ درصد کاهش). در مقایسه با دو گروه تمرین هوازی به تنهایی و مکمل سیلوسایبین به تنهایی، گروه تمرین هوازی مقادیر نزدیک تری به گروه کنترل در بیان ژن POMC نشان دادند (به ترتیب ۴۴ درصد در مقابل ۳۳ درصد کاهش) (نمودار ۲).

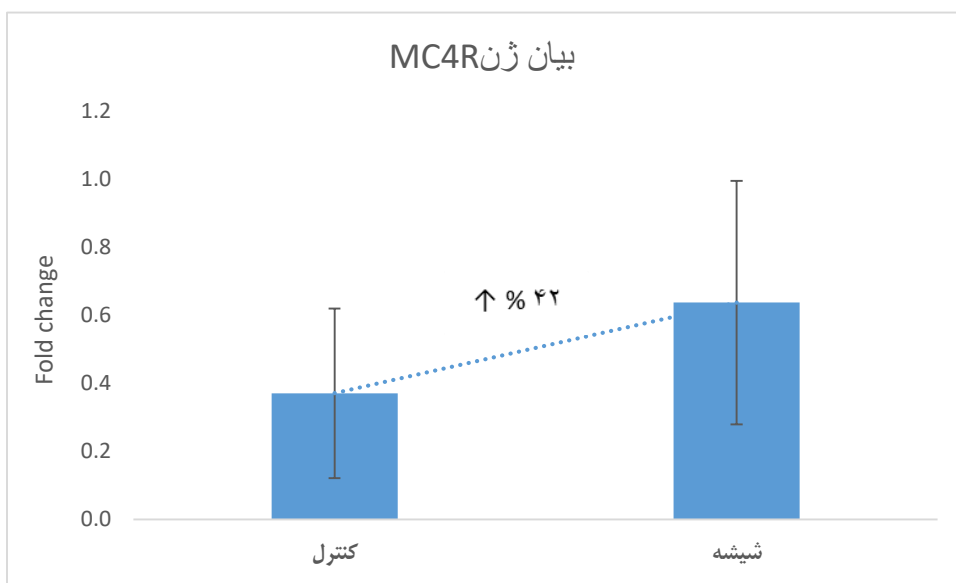
همچنین، در رابطه با بیان ژن گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R)، نتایج پژوهش حاضر الگویی مشابه ژن pomc نشان داد بطوریکه القاء مت آمقتامین (شیشه) موجب افزایش ۴۲ درصدی این ژن نسبت به گروه کنترل سالم شده است (نمودار ۳). همچنین بعد از دریافت سیلوسایبین و فعالیت هوازی، بیان این ژن کاهش نشان داده و تقریباً به مقادیر گروه کنترل سالم مخصوصاً در گروه ترکیب فعالیت هوازی و سیلوسایبین رسید (۵۳ درصد کاهش). در مقایسه با دو گروه تمرین هوازی به تنهایی و مکمل سیلوسایبین به تنهایی، گروه تمرین هوازی مقادیر نزدیک تری به گروه کنترل در بیان ژن POMC نشان دادند (به ترتیب ۲۱ درصد در مقابل ۳۷ درصد کاهش) (نمودار ۴).



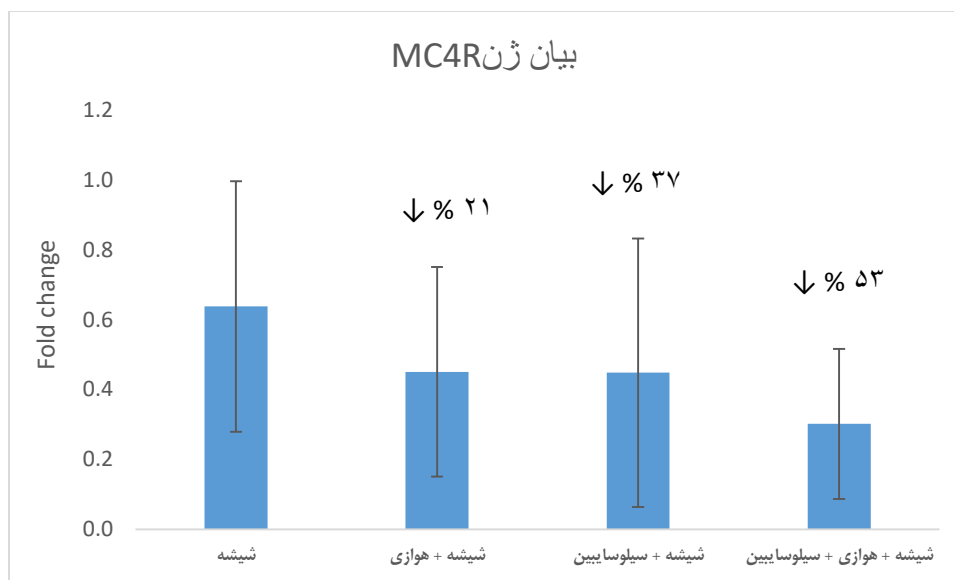
نمودار ۱. مقادیر بیان ژن POMC در گروه کنترل سالم و القاء شیشه



نمودار ۲. مقادیر بیان ژن POMC در گروه های تمرین و سیلوسایبین



نمودار ۳. مقادیر بیان ژن MC4R در گروه کنترل سالم و القاء شیشه



نمودار ۴. مقادیر بیان ژن MC4R در گروه های تمرین و سیلوسایبین

بحث

پژوهش حاضر نشان داد القاء مت آمفتامین موجب افزایش بیان ژن پروپيوملانوکورتین (POMC) و گیرنده ملانوکورتین ۴ (MC4R) می شود. علاوه، هر دو مداخله موجب کاهش بیان هر دو ژن شده و البته ترکیب هر دو مداخله موجب هم افزایی و بهبود بیشتر این ژن ها شده بود. از طرفی، بنظر می رسد در مقایسه دو مداخله، فعالیت بدنی هوازی نسبت به قارچ سیلوسایبین در کاهش بیان هر دو ژن موثر تر باشد.

نتایج پژوهش حاضر با بسیاری از مطالعات همسو میباشد (۱۷-۱۹). درین راستا، بیان شده است مت آمفتامین یک داروی محرک قوی است که به طور مستقیم بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می گذارد. یکی از اثرات شناخته شده مت آمفتامین، کاهش اشتها و ایجاد احساس سیری است. این اثرات به دلیل تأثیر مت آمفتامین بر انتقال دهنده های عصبی در مغز ایجاد می شود. مت آمفتامین باعث افزایش سطح دوپامین و نوراپی نفرین در مغز می شود. این انتقال دهنده های عصبی نقش مهمی در تنظیم حالات روحی، انرژی و اشتها دارند. هیپوتالاموس بخشی از مغز است که کنترل بسیاری از عملکردهای بدن از جمله اشتها را بر عهده دارد. افزایش دوپامین و نوراپی نفرین در هیپوتالاموس باعث کاهش احساس گرسنگی و افزایش احساس سیری می شود. در گذشته، آمفتامین ها (که مشابه مت آمفتامین هستند) به عنوان داروهای کاهش دهنده اشتها مورد استفاده قرار می گرفتند، اما به دلیل عوارض جانبی و خطرات زیاد، استفاده از آنها به شدت محدود شده است. امروزه، استفاده از مت آمفتامین برای کاهش وزن به هیچ عنوان مجاز نیست و تنها در موارد خاصی و تحت نظارت دقیق پزشکی ممکن است داروهای مشابهی با کنترل دقیق مورد استفاده قرار گیرند (۲۰). بیان ژن POMC (Proopiomelanocortin) نقش مهمی در تنظیم اشتها و مصرف غذا دارد. ژن POMC در مغز بیان می شود، به خصوص در ناحیه هیپوتالاموس، که مرکز کنترل اشتها و متابولیسم بدن است. این ژن یک پیش ماده پروتئینی تولید می کند که به چندین پپتید فعال تبدیل می شود. یکی از مهم ترین این پپتیدها α -MSH (آلفا-ملانوسیت-تحریک کننده هورمون) است. POMC به α -MSH تبدیل می شود که نقش اصلی در تنظیم اشتها دارد. α -MSH به گیرنده های MC4R (Melanocortin 4 Receptor) در مغز متصل می شود. اتصال α -MSH به MC4R باعث ارسال سیگنال هایی به مغز می شود که احساس سیری و کاهش اشتها را به همراه دارد. علاوه بر کاهش اشتها، این مسیر ممکن است متابولیسم را افزایش دهد که به سوزاندن بیشتر کالری کمک می کند (۲۱). علاوه بر تنظیم اشتها، فعال سازی MC4R ممکن است متابولیسم انرژی را نیز تحت تأثیر قرار دهد و به سوزاندن کالری بیشتر کمک کند. افزایش بیان MC4R یا حساسیت بیشتر این گیرنده به α -MSH می تواند منجر به افزایش سیگنال های سیری و کاهش اشتها شود. این حالت اگرچه ممکن است به

کاهش وزن و جلوگیری از چاقی کمک کند اما متاسفانه موجب سوء مصرف داروهایی که بصورت کاذب این پروتئین ها را افزایش میدهند نیز شود. مت آمفتامین (شیشه) یکی از این داروها است که بصورت روز افزون در میان افراد جامعه مخصوصا بانوان شیوع پیدا کرده است (۲۲).

همچنین، مت آمفتامین به عنوان یک داروی محرک قوی می تواند بر سطح و عملکرد هورمون های مرتبط با اشتها مانند لپتین و گرلین تأثیر بگذارد. لپتین و گرلین هورمون هایی هستند که نقش کلیدی در تنظیم احساس گرسنگی و سیری ایفا می کنند. مت آمفتامین می تواند باعث کاهش اشتها شود که ممکن است منجر به کاهش وزن و در نتیجه کاهش سلول های چربی بدن شود. کاهش سلول های چربی ممکن است سطح لپتین را کاهش دهد، هرچند تاثیر مستقیم مت آمفتامین بر ترشح لپتین به صورت کامل مشخص نیست. بعلاوه، مطالعات نشان داده اند که مت آمفتامین می تواند سطح گرلین را تحت تاثیر قرار دهد. (۲۳). مت آمفتامین ممکن است باعث کاهش سطح گرلین شود، که منجر به کاهش احساس گرسنگی می شود. کاهش گرلین می تواند یکی از دلایلی باشد که مت آمفتامین باعث کاهش اشتها و کاهش وزن می شود. اثرات سرکوب کننده اشتها آمفتامین در درجه اول با اثر آن بر هیپوتالاموس، ناحیه ای در مغز که مسئول تنظیم اشتها و سیری است، انجام می شود. به طور خاص، آمفتامین بیان پروپومیلانوکورتین (POMC) را افزایش می دهد و بیان نوروپپتید Y (NPY) را کاهش می دهد، که هر دو نوروپپتیدهای مهمی هستند که در تنظیم اشتها نقش دارند. آمفتامین همچنین فعالیت گیرنده های دوپامین را مهار می کند که به نوبه خود باعث افزایش بیان POMC و کاهش بیان NPY می شود (24). اثرات سرکوب کننده اشتها آمفتامین وابسته به دوز است و می تواند به طور قابل توجهی بین افراد متفاوت باشد. در دوزهای پایین، آمفتامین می تواند اشتها را افزایش دهد، در حالی که در دوزهای بالاتر می تواند اشتها را سرکوب کند (۲۵). تصور می شود که این اثر دوگانه به دلیل توانایی دارو در تحریک آزادسازی پپتیدهای بی اشتها و پپتیدهای بی اشتهایی در مغز باشد (۲۶). چندین مطالعه بالینی اثرات آمفتامین را بر اشتها بررسی کرده اند. به عنوان مثال، یک مطالعه نشان داد که آمفتامین بیان POMC را افزایش داده و بیان NPY را در هیپوتالاموس کاهش می دهد که منجر به سرکوب اشتها می شود. مطالعه دیگری نشان داد که آمفتامین باعث کاهش وزن بدن و بهبود اشتها در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده می شود. در نتیجه، رابطه آمفتامین با اشتها پیچیده و چندوجهی است. اثرات سرکوب کننده اشتها این دارو در درجه اول با اثر آن بر هیپوتالاموس انجام می شود، جایی که بیان پپتیدهای بی اشتها را افزایش می دهد و بیان پپتیدهای اشتها را کاهش می دهد (۲۷).

در رابطه با نتایج پژوهش حاضر در کاهش بیان ژن های POMC و MC4R ناشی از فعالیت بدنی هوازی که به عنوان ورزش قلبی عروقی نیز شناخته می شود، سازوکارهای متعددی را محققان مختلف گزارش میکنند که با نتایج پژوهش حاضر همسو هستند (۲۸, ۲۹). فعالیت بدنی هوازی کالری می سوزانند و بسته به شدت و مدت ورزش می توانند منجر به کسری انرژی قابل توجهی شوند. بدن ممکن است با افزایش اشتها برای جبران انرژی مصرف شده به این کمبود پاسخ دهد. بعلاوه در حین و بعد از فعالیت بدنی هوازی، نوسانات هورمونی رخ می دهد. به عنوان مثال، سطوح گرلین، هورمونی که گرسنگی را تحریک می کند، ممکن است بعد از ورزش افزایش یابد. به طور همزمان، سطح لپتین، هورمونی که سیگنال سیری را نشان می دهد، ممکن است به طور موقت کاهش یابد. این تغییرات هورمونی می تواند باعث احساس گرسنگی و میل به خوردن شود (۳۰). همچنین فعالیت بدنی هوازی شدید می تواند سطح گلوکز خون را کاهش دهد، به خصوص در افرادی که عادت به فعالیت بدنی منظم ندارند یا در حالت ناشتا ورزش می کنند. این افت قند خون می تواند گرسنگی را تحریک کند زیرا بدن به دنبال بازیابی سطح گلوکز خود است و کاهش انسولین موجب افزایش گرلین و کاهش لپتین می شود (۳۱). از طرفی، بسیاری از مطالعات نشان می دهند که فعالیت بدنی هوازی می تواند بلافاصله پس از جلسه تمرین به طور موقت اشتها را سرکوب کند. این سرکوب اغلب به تغییرات هورمونی مانند افزایش سطح پپتید YY (PYY) و پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP-1) نسبت داده می شود که با کاهش گرسنگی مرتبط است. تمرینات هوازی با شدت بیشتر ممکن است منجر به سرکوب بیشتر اشتها در مقایسه با تمرینات با شدت کمتر شود (۳۲). با این حال، شدت و مدت زمان دقیق مورد نیاز برای سرکوب اشتها می تواند بین افراد متفاوت باشد. فعالیت بدنی هوازی منظم با مدیریت وزن مرتبط است و ممکن است در طولانی مدت به تنظیم اشتها کمک کند. این می تواند به تعادل انرژی منفی کمک کند (کالری سوزانده شده بیشتر از مصرف شده)، که برای کاهش وزن یا حفظ وزن بسیار مهم است. فعالیت بدنی هوازی می تواند حساسیت به انسولین را بهبود بخشد و توانایی بدن را برای استفاده از چربی به عنوان منبع انرژی افزایش دهد. این سازگاری های متابولیک می توانند با تثبیت سطح قند خون و کاهش هوس روی تنظیم اشتها تأثیر بگذارند. تحقیقات نشان می دهد که

اثرات ورزش هوازی بر اشتها ممکن است بین مردان و زنان متفاوت باشد. در برخی از مطالعات، زنان پس از ورزش نسبت به مردان کاهش اشتها بارزتری را تجربه می‌کنند. افراد با سطوح آمادگی جسمانی بالاتر یا ترکیبات بدنی متفاوت (مثلاً لاغر در مقابل اضافه وزن) ممکن است از نظر تنظیم اشتها به تمرینات هوازی واکنش متفاوتی نشان دهند. فعالیت بدنی هوازی به طور مثبت بر خلق و خو تأثیر می‌گذارد و استرس را کاهش می‌دهد، که می‌تواند به طور غیر مستقیم بر تنظیم اشتها تأثیر بگذارد. بهبود خلق و خو و کاهش سطح استرس ممکن است منجر به کنترل بهتر اشتها و کاهش خوردن احساسی شود. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که افراد ممکن است کالری سوزانده شده در طول ورزش را با مصرف بیشتر مواد غذایی پس از آن جبران کنند، که می‌تواند کمبود کالری مورد نظر برای کاهش وزن را خنثی کند. زمان بندی و ترکیب وعده های غذایی بعد از ورزش می‌تواند بر نحوه تأثیر ورزش بر اشتها تأثیر بگذارد (Caruso et al., 2023). در نتیجه، در حالی که ورزش هوازی به طور کلی بلافاصله پس از ورزش به دلیل تغییرات هورمونی و اثرات متابولیک، اشتها را سرکوب می‌کند، پاسخ های فردی می‌تواند متفاوت باشد. برای مدیریت وزن و فواید کلی سلامت، ترکیب ورزش هوازی منظم با عادات غذایی آگاهانه توصیه می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی هوازی می‌تواند تولید POMC را افزایش دهد. این تولید افزایشی می‌تواند به کنترل اشتها و تنظیم وزن بدن کمک کند به خصوص افزایش در سطح بتا-اندورفین که باعث کاهش اشتها و افزایش حس رضایت می‌شود. تحقیقات نشان داده‌اند که وجود نسخه‌های متفاوت MC4R و همچنین تأثیرات مختلف توالی‌های ژنی آن می‌تواند تأثیرات متفاوتی بر روی پاسخ به فعالیت بدنی و تنظیمات متابولیکی داشته باشد (۳۳).

در رابطه با کاهش بیان ژن های POMC و MC4R ناشی از سیلوسایبین باید گفت تحقیقات بسیار محدودی در این زمینه انجام شده است (۳۴). برخی تحقیقات نشان داده اند برخی مصرف کنندگان از سرکوب موقت اشتها در حین و بلافاصله پس از مصرف قارچ های حاوی سیلوسایبین گزارش می‌دهند. این تأثیر می‌تواند بین افراد بسیار متفاوت باشد و به طور مداوم در همه کاربران مشاهده نمی‌شود. بعلاوه سیلوسایبین در درجه اول با گیرنده های سروتونین در مغز، به ویژه گیرنده 5-HT2A تعامل دارد. سروتونین نقش پیچیده ای در تنظیم اشتها و سیری دارد. در حالی که فعال سازی حاد سروتونین ممکن است در برخی موارد اشتها را سرکوب کند، استفاده مزمن یا دوزهای بیشتر می‌تواند به طور بالقوه بر اشتها تأثیر متفاوتی بگذارد. از طرفی، پاسخ به سیلوسایبین می‌تواند در بین افراد بسیار متفاوت باشد (۱۰). عواملی مانند دوز، تنظیم (وضعیت روانی)، تنظیم (محیط) و تجربه قبلی با داروهای روانگردان می‌توانند بر نحوه تأثیر سیلوسایبین بر اشتها تأثیر بگذارند. در نتیجه، در حالی که برخی شواهد حکایتی و تحقیقات اولیه نشان می‌دهد که سیلوسایبین ممکن است به طور موقت اشتها را در افراد خاص سرکوب کند، مطالعات علمی دقیق تری برای درک کامل اثرات این ترکیب بر تنظیم اشتها، چه در کوتاه مدت و چه در بلندمدت، مورد نیاز است. برای درک دقیق تر اثرات سیلوسایبین بر ژنتیک و متابولیسم، نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه علمی و پزشکی وجود دارد (۱۱). این تحقیقات می‌توانند به توسعه درمان‌های نوین برای اختلالات متابولیکی و اختلالات اشتها کمک کنند. سیلوسایبین، به عنوان یک آگونیست گیرنده سروتونین 5-HT2A، نشان داده شده است که بر اشتها و رفتارهای غذایی در مطالعات حیوانی تأثیر می‌گذارد. برخی از مطالعات نتایج متناقضی در مورد کاهش وزن به دنبال درمان سیلوسایبین در مدل های چاقی جوندگان یافته اند. این نشان می‌دهد که سیلوسایبین ممکن است مستقیماً اشتها یا کالری دریافتی را افزایش ندهد. این بدان معناست که اثرات سیلوسایبین بر روی سیستم سروتونین می‌تواند به طور بالقوه بر اشتها تأثیر بگذارد، اما مکانیسم های خاص به خوبی شناخته نشده است (۱۰). شواهد مستقیم محدودی از نتایج جستجوی ارائه شده در مورد سیلوسایبین به ویژه افزایش اشتها در انسان وجود دارد. برای تعیین اینکه آیا و چگونه سیلوسایبین بر اشتها و دریافت غذا تأثیر می‌گذارد، به تحقیقات بیشتری نیاز است. به طور خلاصه، نتایج جستجو به طور قطعی نشان نمی‌دهد که سیلوسایبین اشتها را افزایش می‌دهد، اگرچه اثرات آن بر روی سیستم سروتونین نشان می‌دهد که ممکن است در تنظیم اشتها نقش داشته باشد. تحقیقات هدفمند بیشتری برای روشن شدن تأثیرات خاص سیلوسایبین بر اشتها و مصرف غذا مورد نیاز است (۳۵).

نتیجه گیری

بنظر میرسد لقاء مت آمقمامین (شیشه) موجب کاهش ژن های درگیر در افزایش اشتها شده و سیری را بصورت کاذب تحریک میکند. از طرفی، پژوهش حاضر نشان داد ترکیب فعالیت هوازی و سیلوسایبین موجب افزایش اشتها و سرکوب افزایش پیش رونده ژن های سیری در قوس هیپوتالاموس می‌شود. در مقایسه هر کدام، بنظر میرسد فعالیت بدنی نسبت به سیلوسایبین موثرتر باشد.

تقدیر و تشکر

تیم حاضر نهایت تشکر و قدردانی خود را از آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود ابراز میکند.

تعارض منافع

این پژوهش هیچگونه تعارض منافی میان محققان و نویسندگان نداشته و برخاسته از رساله دکتری نویسنده اول می باشد.

منابع

۱. Hersi M, Corace K, Hamel C, Esmailisaraaji L, Rice D, Dryburgh N, et al. Psychosocial and pharmacologic interventions for problematic methamphetamine use: Findings from a scoping review of the literature. *Plos one*. 2023;18(10):e0292745.
۲. Edinoff AN, Kaufman SE, Green KM, Provenzano DA, Lawson J, Cornett EM, et al. Methamphetamine use: a narrative review of adverse effects and related toxicities. *Health Psychology Research*. 2022;10(۳)
۳. İvecen B, Gokdemir O. Methamphetamine addiction. *DAHUDER Medical Journal*. 2022;2(4):98-101.
۴. Zuloaga DG, Jacobskind JS, Raber J. Methamphetamine and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in neuroscience*. 2015;9:178.
۵. Dunigan AI, Roseberry AG. Actions of feeding-related peptides on the mesolimbic dopamine system in regulation of natural and drug rewards. *Addiction neuroscience*. 2022;2:100011.
۶. Chen Y. Regulation of food intake and the development of anti-obesity drugs. *Drug discoveries & therapeutics*. 2016;10(2):62-73.
۷. Landry T, Shookster D, Chaves A, Free K, Nguyen T. Energy Feeding Status Behavior Differentially and POMCARC Modifies Neuron Activity After Acute Treadmill Exercise in Untrained Mice. *Central Regulation of Metabolism*. 2022.
۸. Ribeiro FM, Silva MA, Lyssa V, Marques G, Lima HK, Franco OL, Petriz B. The molecular signaling of exercise and obesity in the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:927170.
۹. Concepción-Zavaleta MJ, Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MdC, Gamarra-Osorio ER, Valencia de la Cruz JdC, Barrueto-Callirgos CM, et al. A comprehensive review of genetic causes of obesity. *World Journal of Pediatrics*. 2024;20(1):26-39.
۱۰. Fadahunsi N, Lund J, Breum AW, Mathiesen CV, Larsen IB, Knudsen GM, et al. Acute and long-term effects of psilocybin on energy balance and feeding behavior in mice. *Translational psychiatry*. 2022;12(1):330.
۱۱. Downey AE, Chaphekar AV, Woolley J, Raymond-Flesch M. Psilocybin therapy and anorexia nervosa: a narrative review of safety considerations for researchers and clinicians. *Journal of Eating Disorders*. 2024;12(1):49.
۱۲. Borgland SL, Neyens DM. Serotonergic psychedelic treatment for obesity and eating disorders: potential expectations and caveats for emerging studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*; 2022. p. E218-E21.
۱۳. Tokunaga I, Kubo S-i, Ishigami A, Gotohda T, Kitamura O. Changes in renal function and oxidative damage in methamphetamine-treated rat. *Legal medicine*. 2006;8(1):16-21.
۱۴. Risca HI. Preclinical behavioral assessment of chronic, intermittent low-dose psilocybin in rodent models of depression and anxiety: Western Michigan University; 2021.

- .۱۵ Sajadi A, Amiri I, Gharebaghi A, Komaki A, Asadbeigi M, Shahidi S, et al. Treadmill exercise alters ecstasy-induced long-term potentiation disruption in the hippocampus of male rats. *Metabolic Brain Disease*. 2017;32:1603-7.
- .۱۶ Adler M, Alon U. Fold-change detection in biological systems. *Current Opinion in Systems Biology*. 2018;8:81-9.
- .۱۷ Harricharan R, Abboussi O, Daniels WM. Addiction: A dysregulation of satiety and inflammatory processes. *Progress in brain research*. 2017;235:65-91.
- .۱۸ Zhou Y, Lu Y, Jin X, Liu J, Finlayson G, Zhou C. Effects of moderate-and high-intensity acute aerobic exercise on food reward and appetite in individuals with methamphetamine dependence. *Physiology & behavior*. 2019;211:112649.
- .۱۹ Bello NT, Kshatriya D. Central nervous system stimulants and drugs that suppress appetite. *Side Effects of Drugs Annual*. 41: Elsevier; 2019. p. 1-11.
- .۲۰ Xu C, Zhang Z, Hou D, Wang G, Li C, Ma X, et al. Effects of exercise interventions on negative emotions, cognitive performance and drug craving in methamphetamine addiction. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1402533.
- .۲۱ Fatima MT, Ahmed I, Fakhro KA, Akil ASAS. Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2022;24(4):583-98.
- .۲۲ Love S, Nicolls M, Rowland B, Davey J. The impact of methamphetamine use and dependence: A systematic review on the cognitive-behavioural implications for road safety. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*. 2024;103:480-99.
- .۲۳ Shevchouk OT, Tufvesson-Alm M, Jerlhag E. An overview of appetite-regulatory peptides in addiction processes; from bench to bed side. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:774050.
- .۲۴ Hsieh YS, Chen PN, Yu CH, Kuo DY. Central dopamine action modulates neuropeptide-controlled appetite via the hypothalamic PI3K/NF- κ B-dependent mechanism. *Genes, Brain and Behavior*. 2014;13(8):784-93.
- .۲۵ Sustkova-Fiserova M, Charalambous C, Khryakova A, Certilina A, Lapka M, Šlamberová R. The role of ghrelin/GHS-R1A signaling in nonalcohol drug addictions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):761.
- .۲۶ Zhang X, Gao Y, Tang N, Qi J, Wu Y, Hao J, et al. One evidence of cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) has the bidirectional effects on appetite in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *Fish physiology and biochemistry*. 2018;44:411-22.
- .۲۷ Kobeissy FH, Jeung JA, Warren MW, Geier JE, Gold MS. Preclinical Study: Changes in leptin, ghrelin, growth hormone and Neuropeptide-Y after an acute model of MDMA and methamphetamine exposure in rats. *Addiction biology*. 2008;13(1):15-25.
- .۲۸ Rodrigues KCDC, Pereira RM, Campos TDd, Moura RFd, Silva ASd, Cintra DE, et al. The role of physical exercise to improve the browning of white adipose tissue via POMC neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:88.
- .۲۹ Benite-Ribeiro SA, Putt DA, Santos JM. The effect of physical exercise on orexigenic and anorexigenic peptides and its role on long-term feeding control. *Medical Hypotheses*. 2016;93:30-3.
- .۳۰ Smith JK. Exercise, obesity and CNS control of metabolic homeostasis: a review. *Frontiers in physiology*. 2018;9:339961.
- .۳۱ Shojaei M. Systematic Review Article: A Systematic Review of the Relationship Between Sex Hormones and Leptin and Insulin Resistance in Men. *artery*. 2024;3.(۲)
- .۳۲ Beaulieu K, Blundell JE, van Baak MA, Battista F, Busetto L, Carraça EV, et al. Effect of exercise training interventions on energy intake and appetite control in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2021;22:e13251.

.۳۳ Halliday TM, White MH, Hild AK, Conroy MB, Melanson EL, Cornier M-A. Appetite and energy intake regulation in response to acute exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2021;53(10):2173.

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

.۳۵ Reichelt A. Complexities of psychedelics for therapeutic use in obesity and eating disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*:(۵)۴۷;۲۰۲۲ .E366-E.