Jundishapur
Scientific Medical Journal
2025. Vol 24. No 5

Research Paper

Protective Effects of Crocin and Aerobic Training on Amphetamine-Induced Alterations in AMPK and IL-1β Expression in the Cerebral Cortex of Female Wistar Rats

Hossein Ansari Mahyari [1], Alireza Barari [2*], Seyyed Javad Zia-ul-Haq [3]

1. PhD student, Department of Sports Physiology, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran
2. Associated Professor, Department of Sports Physiology, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Sha.C., Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Ansari Mahyari H, Barari AR , Zia-ul-Haq SJ. [Protective Effects of Crocin and Aerobic Training on Amphetamine-Induced Alterations in AMPK and IL-1β Expression in the Cerebral Cortex of Female Wistar Rats (Persian)]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2025; 24(5):686-697. 10.61186/jsmj.24.1.673

https://doi.org/10.61186/jsmj.24.1.673

ABSTRACT

Background and Objectives Methamphetamine is a potent central nervous system stimulant, and its chronic use leads to neurotoxicity and brain inflammation. This study investigated the effects of aerobic exercise and crocin (the active compound in saffron) on the expression of inflammatory (IL-1β) and metabolic regulatory (AMPK) genes in the cerebral cortex of female Wistar rats exposed to methamphetamine.

Subjects and Methods In this experimental study, 40 rats were divided into five groups: control, methamphetamine, methamphetamine + exercise, methamphetamine + crocin, and methamphetamine + crocin + exercise. The rats underwent treadmill running for 15–30 minutes at a speed of 20–25 meters per minute, three days a week continued for eight weeks. Crocin (40–80 mg/kg) was administered intraperitoneally. Gene expression was measured using quantitative real-time PCR (qRT-PCR). One-way ANOVA was used for statistical analysis.

Results The results showed that methamphetamine administration significantly increased the expression of IL-1β and AMPK. Both aerobic exercise and crocin independently reduced the methamphetamine-induced elevation in IL-1β and AMPK expression ($P < 0.05$). The combined intervention of exercise and crocin reduced AMPK expression to the extent that no significant difference was observed between the methamphetamine+crocin+exercise group and the healthy control group ($P > 0.05$).

Conclusion The findings suggest a protective role of crocin and aerobic exercise in reducing inflammation and improving mitochondrial function in methamphetamine-induced brain damage. These interventions may serve as complementary strategies for preventing neurotoxic effects associated with stimulant drug use.

Received: 10 March 2024
Accepted: 29 June 2025

Keywords Amphetamine, Neuroinflammation, Mitochondrial biogenesis, Crocin, Aerobic training.

**** Corresponding Author:***
Alireza Barari
Address: Associated Professor, Department of Sports Physiology, Am.C., Islamic Azad University, Amol, Iran.
Tel: +989111277793
E-Mail: alireza54.barari@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Methamphetamine is one of the most potent central nervous system stimulants, known for its high addictive potential and severe neurotoxic effects. Chronic use of this substance leads to structural and functional impairments across several brain regions, including the prefrontal cortex, hippocampus, amygdala, and substantia nigra. Evidence indicates that methamphetamine activates inflammatory pathways and elevates pro-inflammatory cytokines—particularly IL-1β—playing a key role in neuroinflammation and cellular dysfunction. Through microglial activation, increased oxidative stress, and mitochondrial impairment, IL-1β contributes to reduced ATP production, elevated ROS levels, and the activation of apoptotic pathways, ultimately resulting in neuronal death. One of the primary mechanisms underlying methamphetamine-induced neurotoxicity is severe disruption of mitochondrial function, including inhibition of the Krebs cycle, damage to the electron transport chain, impaired mitochondrial biogenesis, and alterations in mitochondrial dynamics such as mitophagy, fusion, and fission. Collectively, these changes exacerbate oxidative stress and lead to the deterioration of neuronal structures. Conversely, the AMPK pathway, as a key cellular energy sensor, plays a crucial role in maintaining energy homeostasis and providing neuroprotection. Mitochondrial dysfunction induced by amphetamine use may suppress AMPK activity. Aerobic exercise, as an effective non-pharmacological strategy, can mitigate amphetamine-related neurotoxicity by promoting mitochondrial biogenesis, enhancing oxidative capacity, and restoring balance in mitochondrial dynamics. Additionally, crocin—the bioactive compound of saffron—with its antioxidant and anti-inflammatory properties, can inhibit excessive ROS production, microglial activation, and IL-1β upregulation, thereby protecting neurons against amphetamine-related damage. Given the interconnected roles of neuroinflammation, mitochondrial function, and the AMPK pathway in amphetamine-induced neurotoxicity, alongside the protective effects of exercise and crocin, investigating their combined influence is of particular importance. Therefore, the present study aims to examine the effects of crocin and aerobic exercise on the expression of AMPK and IL-1β genes in the cerebral cortex of female rats exposed to amphetamine.

Methods

This experimental study was conducted in accordance with ethical standards for animal care based on the guidelines of the National Institutes of Health (NIH) and the Declaration of Helsinki. The study sample consisted of 40 female Wistar rats (weighing 140–160 g), which were randomly assigned to five groups of eight: healthy control, amphetamine, amphetamine + exercise, amphetamine + crocin, and amphetamine + crocin + exercise. Interventions included amphetamine administration (15 mg/kg), crocin injection (40–80 mg/kg, intraperitoneal), and aerobic treadmill training. The aerobic exercise protocol consisted of eight weeks of progressively increasing intensity (20–25 m/min) and gradual incline (0–5%), performed five days per week. Forty-eight hours after completing the interventions, the rats were anesthetized intraperitoneally with ketamine (60 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg) and subsequently sacrificed. Cerebral cortex tissue was harvested and stored at −80°C for molecular analyses. RNA extraction was performed using TRIzol reagent, and cDNA synthesis was carried out according to the manufacturer's instructions. Gene expression levels of IL-1β and AMPK were measured by qRT-PCR. β-actin was used as the internal control gene. Data were analyzed using Shapiro–Wilk, Levene's test, ANOVA, and Tukey's post hoc test in SPSS version 26, with statistical significance set at $P \leq 0.05$.

Results

Based on the one-way ANOVA results, there was a significant difference in the mean expression levels of IL-1β and AMPK among the experimental groups ($P < 0.001$). Post hoc Bonferroni analysis showed that IL-1β expression was significantly higher in the amphetamine group ($P < 0.001$) and the amphetamine + exercise group ($P = 0.033$) compared to the healthy control group. However, no significant differences were observed between the amphetamine + crocin group ($P = 0.076$) or the amphetamine + crocin + exercise group ($P = 0.241$) and the healthy control group. Moreover, IL-1β expression was significantly lower in the amphetamine + crocin ($P < 0.001$), amphetamine + exercise ($P = 0.001$), and amphetamine + crocin + exercise groups ($P < 0.001$) compared to the amphetamine group. The Bonferroni post hoc test also indicated that AMPK expression was significantly higher in the amphetamine ($P < 0.001$), amphetamine + crocin ($P = 0.026$), and amphetamine + exercise ($P = 0.026$) groups compared to the healthy control group. However, no significant difference was found between the amphetamine + crocin + exercise group and the healthy control group ($P = 0.081$). Additionally, AMPK expression was significantly lower in the amphetamine + crocin ($P < 0.001$), amphetamine + exercise ($P < 0.001$), and amphetamine + crocin + exercise groups ($P < 0.001$) compared to the amphetamine group.

Conclusion

The findings of this study demonstrated that chronic amphetamine administration significantly increased IL-1β gene expression in the cerebral cortex. This elevation is associated with microglial activation, induction of inflammatory pathways, and heightened oxidative stress, which can lead to mitochondrial dysfunction and ultimately neuronal death. These results are consistent with previous research showing that amphetamine and methamphetamine

induce widespread structural and functional brain damage through activation of inflammasomes such as NLRP3 and upregulation of pro-inflammatory cytokines. Moreover, the observed increase in AMPK expression in amphetamine-treated groups is likely a compensatory response to metabolic disturbances and ATP depletion resulting from mitochondrial impairment. The results further showed that both crocin and aerobic exercise markedly reduced IL-1β and AMPK expression. Crocin, through its antioxidant and anti-inflammatory properties, reduces ROS production, suppresses inflammasome activation, and modulates molecular pathways such as PI3K/AKT and NF-κB, thereby attenuating neuroinflammation and protecting neurons. Previous studies have also confirmed the role of crocin in reducing apoptosis, inhibiting caspase-1 activity, and improving cognitive function. Regular aerobic exercise similarly contributes to reduced neuroinflammation by enhancing oxidative capacity, stimulating mitochondrial biogenesis, and activating AMPK/PGC-1α and SIRT1 signaling pathways. Evidence suggests that exercise regulates the AdipoR1–AMPK–NF-κB/STAT3 axis and modulates the M1/M2 microglial balance, providing broad neuroprotective effects against neurotoxins such as amphetamine. The combined intervention of crocin and aerobic exercise produced a stronger synergistic effect, as evidenced by AMPK expression levels in the combined group approaching those of the healthy controls. This effect may stem from the complementary antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of the two interventions. Overall, the findings suggest that crocin and aerobic exercise—particularly when used together—may serve as effective strategies for mitigating amphetamine-induced neuroinflammation and mitochondrial dysfunction. Nonetheless, further studies are needed to determine the optimal crocin dosage, exercise intensity, and the long-term stability of these protective effects.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical guidelines have been followed in this article.

Funding

The costs of this article were fully covered by Mr. Hossein Ansari Mahyari.

Author's contributions

The initial writing of this article was carried out by Mr. Hossein Ansari Mahyari, a PhD student in Exercise Physiology. Dr. Alireza Barari, as the supervisor, and Dr Seyyed Javad Zia-ul-Haq, as the advisor, were responsible for revising the article, fixing scientific errors, and making referee corrections.

Conflicts of interest

This article is related to the doctoral thesis of a doctoral student and was completed at the student's own expense and has no conflict of interest with any other organization or department.

Acknowledgements

I would like to thank all the researchers involved in this research and Dr. Seyyed Javad Zia-ul-Haq for his executive efforts.

مقاله پژوهشی

اثرات حفاظتی کروسین و تمرینات هوازی بر تغییرات القاشده توسط آمفتامین در بیان AMPK و IL-1β در قشر مخ رت‌های مادهٔ نژاد ویستار

حسین انصاری مهیاری[۱]، علیرضا براری[۲*]، سیدجواد ضیاالحق[۳]

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Ansari Mahyari H, Barari AR , Zia-ul-Haq SJ. [Protective Effects of Crocin and Aerobic Training on Amphetamine-Induced Alterations in AMPK and IL-1β Expression in the Cerebral Cortex of Female Wistar Rats (Persian)]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2025; 24(5):686-697. 10.61186/jsmj.24.1.673

https://doi.org/10.61186/jsmj.24.1.673

چکیده

زمینه و هدف: مت‌آمفتامین یک محرک قوی سیستم عصبی مرکزی است که مصرف مزمن آن منجر به نوروتوکسیسیتی و التهاب مغزی می‌شود. این مطالعه به بررسی تأثیر تمرین هوازی و کروسین (ترکیب فعال زعفران) بر بیان ژن‌های التهاب (IL-1β) و تنظیم متابولیک (AMPK) در قشر مغز رت‌های مادهٔ نژاد ویستار مصرف‌کنندهٔ مت‌آمفتامین پرداخت.

روش بررسی: در تحقیق تجربی حاضر ۴۰ رت به پنج گروه کنترل، آمفتامین، آمفتامین+تمرین، آمفتامین+کروسین، و آمفتامین+کروسین+تمرین تقسیم شدند. رت‌ها طی هشت هفته به مدت ۱۵-۳۰ دقیقه با شدت ۲۰ تا ۲۵ متر در دقیقه در ۳ روز از هفته دویدند و کروسین (۴۰-۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، تزریق صفاقی) به‌صورت تزریق صفاقی تجویز شد. بیان ژن‌ها با روش qRT-PCR اندازه‌گیری شد. برای تجزیه‌وتحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد مصرف آمفتامین به‌طور معنی‌داری بیان IL-1β و AMPK را افزایش داد. تمرین هوازی و کروسین به‌طور مستقل افزایش IL-1β و AMPK را کاهش دادند (P< ۰/۰۵) و کاهش AMPK در ترکیب مداخلات تمرین و کروسین در حدی بود که اختلاف معنی‌داری بین گروه آمفتامین+کروسین+تمرین و سالم مشاهده نشد (P> ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان‌دهندهٔ نقش حفاظتی کروسین و تمرین هوازی در کاهش التهاب و بهبود عملکرد میتوکندری در مغز آسیب‌دیدهٔ ناشی از مت‌آمفتامین است. این مداخلات می‌توانند به‌عنوان راهکارهای مکمل در پیشگیری از آسیب‌های عصبی مرتبط با مصرف داروهای محرک مطرح شوند.

کلیدواژه‌ها: آمفتامین، التهاب عصبی، بیوژنز میتوکندری، کروسین، تمرین هوازی.

تاریخ دریافت: ۲۰ اسفند ۱۴۰۲
تاریخ پذیرش: ۸ تیر ۱۴۰۴

* نویسندهٔ مسئول:
علیرضا براری
نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
تلفن: ۰۹۱۱۱۲۷۷۷۹۳
رایانامه: aneysi@scu.ac.ir

مقدمه

مت‌آمفتامین یک داروی تحریک‌کنندهٔ روانیِ بسیار اعتیادآور با پتانسیل سوءمصرف قابل‌توجه است (۱). این دارو یکی از قوی‌ترین محرک‌های سیستم عصبی مرکزی است که با اثرات شدید نوروتوکسیک و پتانسیل بالای اعتیاد، توجه بسیاری از پژوهشگران علوم اعصاب و فیزیولوژی را به خود جلب کرده است. شواهد نشان می‌دهند مصرف مزمن این مادهٔ محرک منجر به بروز آسیب‌های ساختاری و عملکردی در بخش‌های مختلف مغز ازجمله قشر پیش‌پیشانی، هیپوکامپ، آمیگدال، و جسم سیاه می‌شود (۲).

اینترلوکین- ۱ (IL-1) یک سایتوکاین التهابی است که نشان داده شده می‌تواند سیگنال‌دهی نورونی را در حالت هموستاز و در بیماری‌ها تعدیل کند. جالب توجه است که IL-1 می‌تواند باعث ایجاد تغییرات رفتاری بلندمدت شود، که این موضوع نشان‌دهندهٔ توانایی IL-1 در تغییر نوروپلاستیسیته است (۳). مطالعات اخیر نشان داده‌اند مت‌آمفتامین با تحریک مسیرهای التهابی، ازجمله افزایش بیان و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β، نقش مهمی در بروز التهاب عصبی و نوروتوکسیسیتی ایفا می‌کند. این سیتوکین با فعال‌سازی میکروگلیا و القای پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی، منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود. درنتیجه، کاهش تولید ATP، افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و القای مسیرهای آپوپتوز، به آسیب‌های گستردهٔ نورونی در نواحی مختلف مغز ازجمله هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی منتهی می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند IL-1β نه‌فقط یک شاخص التهابی، بلکه یک میانجی کلیدی در آسیب‌های میتوکندریایی و عملکردیِ ناشی از مصرف مزمن مت‌آمفتامین محسوب می‌شود (۴, ۵). مطالعات متعدد in vivo و in vitroنشان داده‌اند که میتوکندری‌های مختل در سمیت دوپامینرژیک ناشی از مت‌آمفتامین بسیار مهم هستند. میتوکندری‌ها اندامک‌های مهم مولد انرژی با طبیعت پویا هستند (۶). قرارگرفتن در معرض طولانی‌مدت مت‌آمفتامین می‌تواند اثرات نوروتوکسیک را از طریق استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، استرس شبکهٔ آندوپلاسمی، فعال‌شدن آستروسیت‌ها و سلول‌های میکروگلیال، موانع انتقال آکسون، اتوفاژی و آپوپتوز ایجاد کند (۱). در سطح سلولی، مت‌آمفتامین از طریق مهار چرخهٔ کربس و زنجیرهٔ انتقال الکترون موجب کاهش تولید ATP و افزایش تولید ROS می‌شود که این امر آسیب به DNA میتوکندری، پروتئین‌ها و لیپیدهای سلولی را به‌دنبال دارد (۱, ۶). اخیراً نشان داده شده است تغییرات در فرایندهای دینامیکی میتوکندری، ازجمله بیوژنز میتوکندری، میتوفاژی، و فیوژن/فیسیون، به سمیت دوپامینرژیک ناشی از مت‌آمفتامین کمک می‌کند (۶). مجموعهٔ این اختلالات منجر به تخریب ساختارهای سلولی و مرگ نورون‌ها در نواحی حساس مغز می‌شود (۲).

پروتئین‌کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونو فسفات (AMPK) یک حسگر انرژی است که با افزایش نسبت AMP به ATP درون‌سلولی فعال می‌شود (۷, ۸). عملکردهای متعددی برای AMPK در CNS نشان داده شده است. درحالی‌که همهٔ نورون‌ها وضعیت انرژی خود را حس می‌کنند، برخی سیگنال‌های عصبی-هومورال را برای ارزیابی تعادل انرژی ارگانیسم ادغام می‌کنند. AMPK در مغز به‌عنوان حسگر اصلی انرژی سلولی عمل می‌کند و با تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید، نقش مهمی در حفظ تعادل انرژی و عملکرد بهینهٔ نورون‌ها و نوروگلیا دارد. این آنزیم، به‌ویژه در هیپوتالاموس که مرکز کنترل اشتها و مصرف انرژی است، فعالیت می‌کند و می‌تواند بر رفتارهای تغذیه‌ای و تعادل وزن بدن تأثیر بگذارد. علاوه‌براین، AMPK با فعال‌سازی مسیرهای محافظتی، نورون‌ها را دربرابر استرس‌های سلولی و آسیب‌های عصبی حفظ می‌کند. فعالیت AMPK تحت‌تأثیر عوامل مختلفی ازجمله وضعیت تغذیه‌ای، هورمون‌هایی مانند انسولین و لپتین، استرس اکسیداتیو، و برخی داروها قرار دارد و با تنظیم گیرنده‌های عصبی، مانند گیرندهٔ GABA_B، عملکرد عصبی را کنترل می‌کند. فعال‌شدن AMPKهمچنین خواص ضدالتهابی و متابولیکی دارد که در پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیکی و اختلالات عصبی اهمیت دارد (۹, ۱۰).

مصرف داروهای محرک مانند آمفتامین می‌تواند باعث آسیب عصبی و اختلال در عملکرد میتوکندری شود که یکی از پیامدهای آنْ تأثیر منفی بر فعالیت AMPK در مغز است. تمرینات بدنی منظم، به‌ویژه تمرینات هوازی، با تحریک بیوژنز میتوکندری و افزایش ظرفیت اکسیداتیو سلول‌ها، نقش مؤثری در بهبود عملکرد میتوکندری و مقابله با آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو ایفا می‌کنند. این اثرات عمدتاً از طریق تنظیم تعادل بین فرایندهای فیوژن و فیسیون میتوکندریایی صورت می‌گیرند (۱۱, ۱۲). بنابراین، تمرینات جسمانی می‌توانند به‌عنوان یک راهکار حفاظتی دربرابر اثرات تخریبی مت‌آمفتامین بر سیستم عصبی مرکزی موردتوجه قرار گیرند. ورزش می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر AMPK تأثیر بگذارد، زیرا در تنظیم متابولیسم انرژی و بیوژنز میتوکندری نقش دارد. ورزش یک فرایند اصلی محرومیت از انرژی است که توسط آن بسیاری از عوامل رونویسی به‌طور مثبت تنظیم می‌شوند (۱۳).

یک راهبرد مؤثر دیگر برای مقابله با آثار منفی ناشی از داروهای محرک ازجمله مت‌آمفتامین، استفاده از گیاهان دارویی است (۱۴). کروسین، ترکیب فعال اصلی موجود در زعفران است و یکی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی قدرتمند با خواص ضدالتهابی، ضداکسیداتیو، و محافظ نورونی به شمار می‌آید (۱۵). شواهد پژوهشی نشان می‌دهند کروسین می‌تواند با کاهش تولید ROS و مهار مسیرهای التهابی وابسته به سیتوکین‌هایی مانند IL-1β، از بروز استرس اکسیداتیو و آسیب‌های میتوکندریایی در سلول‌های عصبی جلوگیری کند (۱۵). این اثرات محافظتی به‌ویژه در شرایطی اهمیت دوچندان می‌یابند؛ مانند

مصرف آمفتامین که منجر به فعال‌سازی میکروگلیا، التهاب نورونی، اختلال در عملکرد زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری، و القای آپوپتوز می‌شود (۱۶, ۱۷). همچنین، کروسین با افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا مانند گلوتاتیون و تقویت سازوکارهای ترمیمی می‌تواند تعادل اکسیداتیو-آنتی‌اکسیدانی را بازیابی کند و باعث حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکردی نورون‌ها دربرابر سمیت عصبیِ ناشی از مصرف آمفتامین شود (۱۴, ۱۷).

مصرف آمفتامین با ایجاد التهاب عصبی و اختلال در عملکرد میتوکندری، به‌ویژه از طریق افزایش IL-1β و کاهش فعالیت مسیر AMPK، موجب بروز آسیب‌های شدید نورونی می‌شود. با توجه به نقش حیاتی این مسیرها در تنظیم تعادل انرژی و پاسخ‌های التهابی، شناسایی مداخلات مؤثر برای مهار این فرایندها ضروری است. تمرین هوازی و کروسین، هر دو به‌عنوان رویکردهای غیردارویی با ظرفیت تنظیم مسیرهای سلولی آسیب‌دیده شناخته شده‌اند، اما مطالعات اندکی اثر هم‌زمان آن‌ها را در مدل‌های حیوانیِ مصرف‌کنندهٔ آمفتامین بررسی کرده‌اند. بنابراین، این تحقیق می‌تواند با روشن‌ساختن مکانیسم‌های حفاظتی این دو مداخله، گامی مؤثر در توسعهٔ راهکارهای نوینِ پیشگیرانه یا درمانی دربرابر آسیب‌های عصبی ناشی از محرک‌ها باشد.

با توجه به مطالب گفته‌شده، هدف این پژوهش، بررسی اثرات کروسین و فعالیت هوازی بر بیان ژن‌های AMPK و IL-1β در قشر مخ رت‌های مادهٔ مصرف‌کننده آمفتامین است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی بوده و با رعایت اصول اخلاقی مراقبت از حیوانات براساس دستورالعمل‌های مؤسسهٔ ملی سلامت (NIH) و بیانیهٔ هلسینکی انجام شد. جامعهٔ آماری شامل ۴۰ سر موش مادهٔ نژاد ویستار (با وزن ۱۴۰ تا ۱۶۰ گرم) بود که به‌طور تصادفی به پنج گروه هشت‌تایی کنترل سالم، آمفتامین، آمفتامین+تمرین، آمفتامین+کروسین، و آمفتامین+کروسین+تمرین تقسیم شدند. مداخلات شامل مصرف آمفتامین (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کروسین (۴۰ تا ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، تزریق صفاقی) و اجرای تمرین هوازی روی تردمیل بود.

پروتکل تمرین هوازی شامل هشت هفته فعالیت با شدت افزایشی (۲۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه) و شیب تدریجی (۰ تا ۵ درصد) طی پنج روز در هفته بود.

پس از اتمام مداخلات و گذشت ۴۸ ساعت، موش‌ها تحت بیهوشی صفاقی با کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) قربانی شدند. بافت قشر مغز استخراج و برای بررسی مولکولی در دمای ۸۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد.

استخراج RNA با استفاده از تیازول انجام شد و سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام شد. بیان ژن‌های IL-1β و AMPK با روش qRT-PCR اندازه‌گیری شد. β-actin به‌عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های شاپیرو–ویلک، لوین، ANOVA، و آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ و با سطح معناداریِ $P \leq ۰/۰۵$ انجام شد.

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

عوامل تمرینی	سازگاری	هفتهٔ اول	هفتهٔ دوم	هفتهٔ سوم	هفتهٔ چهارم	هفتهٔ پنجم	هفتهٔ ششم	هفتهٔ هفتم	هفتهٔ هشتم
سرعت نوار گردان (متر/دقیقه)	۸-۱۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵
شیب نوارگردان (٪)	۰	۰	۰	۰	۵	۵	۵	۵	۵
مدت تمرین در هر جلسه (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰
تکرار جلسه (در یک هفته)	۵	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳

یافته‌ها

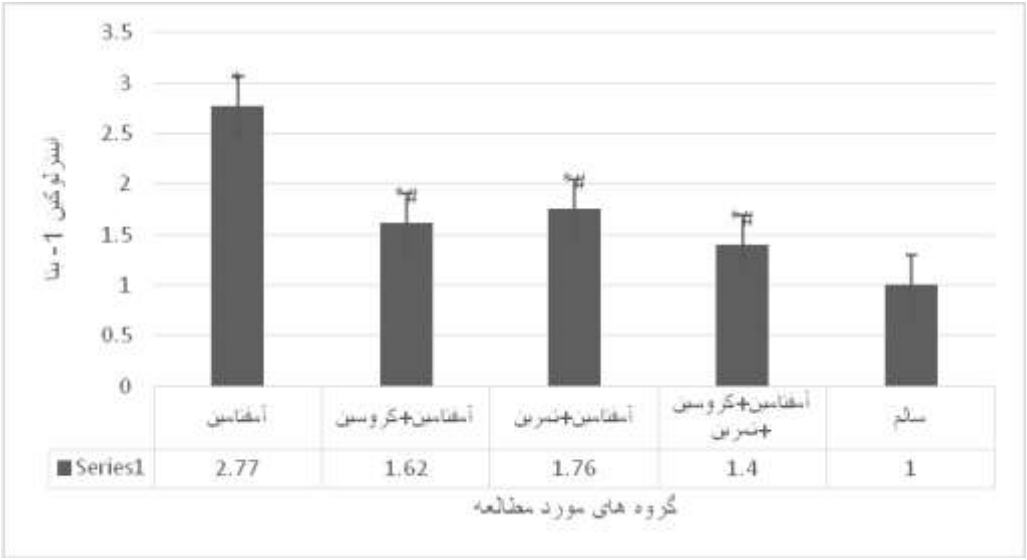
با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (جدول ۲) تفاوت معنی‌داری در میانگین بیان ژن IL-1β و AMPK بین گروه‌های تحقیق وجود داشت (P>۰/۰۰۱). در بررسی‌های بیشتر آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بیان ژن IL-1β در گروه‌های آمفتامین (P>۰/۰۰۱) و آمفتامین+تمرین (P=۰/۰۳۳) نسبت به گروه کنترل سالم به‌صورت معنی‌داری بیشتر بود ولی تفاوت معنی‌داری بین بیان ژن گروه‌های آمفتامین+کروسین (P=۰/۰۷۶) و آمفتامین+ کروسین +تمرین (P=۰/۲۴۱) نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نشد. همچنین بیان ژن IL-1β به‌صورت معنی‌داری در گروه‌های آمفتامین+کروسین (P>۰/۰۰۱)، آمفتامین+تمرین (P=۰/۰۰۱) و آمفتامین+کروسین+تمرین (P>۰/۰۰۱) نسبت به گروه آمفتامین پایینتر بود (نمودار ۱).

همچنین، آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بیان ژن AMPK در گروه‌های آمفتامین (P< ۰/۰۰۱)، آمفتامین+کروسین (P=۰/۰۲۶) و آمفتامین+تمرین (P=۰/۰۲۶) نسبت به گروه کنترل سالم به‌صورت معنی‌داری بیشتر بود، ولی تفاوت معنی‌داری بین بیان ژن گروه‌های آمفتامین+کروسین+تمرین و گروه کنترل سالم مشاهده نشد (P=۰/۰۸۱). همچنین، بیان ژن AMPK به‌صورت معنی‌داری در

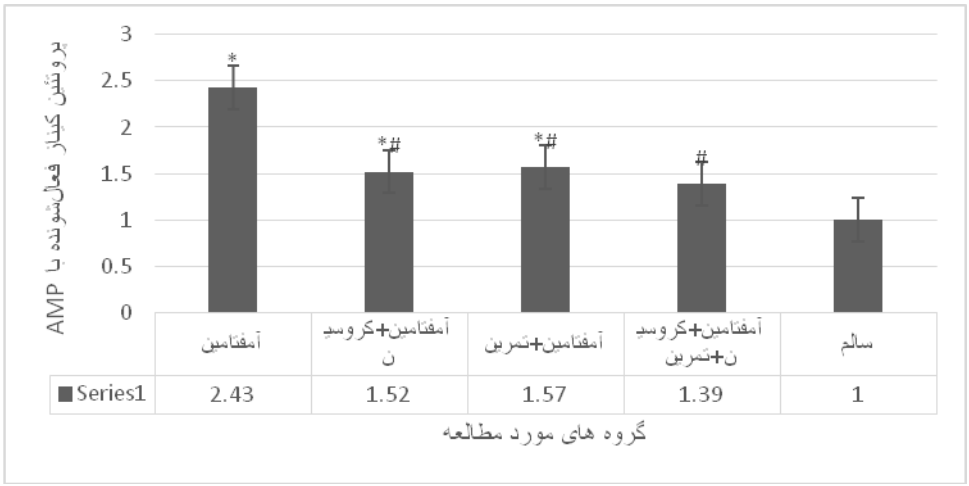
گروه‌های آمفتامین+کروسین(P<۰/۰۰۱)، آمفتامین+ تمرین (P<۰/۰۰۱)، و آمفتامین+ کروسین +تمرین (P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه آمفتامین پایین‌تر بود (نمودار ۲).

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه

متغیرها	منبع	مجموع مربع ها	*df*	میانگین مربع	*F*	*P*
اینترلوکین-۱ بتا	بین گروه‌ها	۶/۹۳۴	۴	۱/۷۳۳	۰/۸۸۶	۰/۱۳۵
	درون گروه‌ها	۳/۷۲۵	۲۲	۰/۱۶۹		
	کل	۱۰/۶۵۹	۲۶			
پروتئین‌کیناز فعال‌شونده با*AMP*	بین گروه‌ها	۵/۴۳۷	۴	۱/۳۵۹	۱۵/۰۶۹	<۰/۰۰۱
	درون گروه‌ها	۱/۹۸۴	۲۲	۰/۰۹۰		
	کل	۷/۴۲۲	۲۶			



نمودار ۱. تغییرات IL-1β در گروه‌های تحقیق



نمودار ۲. تغییرات AMPK در گروه‌های تحقیق

بحث

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف مزمن آمفتامین به‌طور معنی‌داری بیان ژن IL-1β را در قشر مغز موش‌های مادهٔ نژاد ویستار افزایش می‌دهد. این افزایش بیان می‌تواند باعث فعال‌سازی میکروگلیا و القای پاسخ‌های التهابی در سیستم عصبی مرکزی شود که درنهایت، منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود. این نتایج با مطالعات پیشین هم‌خوانی دارد که نشان داده‌اند مصرف مزمن مت‌آمفتامین موجب آسیب‌های ساختاری و عملکردی در بخش‌های مختلف مغز، به‌ویژه قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ می‌شود. برای نمونه، مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ نشان داد که مت‌آمفتامین با فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3 در میکروگلیا، تولید و ترشح IL-1β را افزایش می‌دهد که با افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری همراه است (۱۸). همچنین، تحقیقات دیگری افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β، TNF-α، IL-6، و نقش مهم آن‌ها در نوروااینفلامیشن و نوروتوکسیسیتی را تأیید کرده‌اند (۱۹).

ازسوی‌دیگر، افزایش بیان ژن AMPK نیز در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ آمفتامین مشاهده شد. AMPK به‌عنوان حسگر انرژی سلولی، در پاسخ به افزایش نسبت AMP/ATP فعال می‌شود و در تنظیم متابولیسم انرژی و بیوژنز میتوکندری نقش کلیدی دارد. این افزایش بیان احتمالاً یک پاسخ جبرانی به اختلالات متابولیکیِ ناشی از مصرف آمفتامین است (۲۰).

مداخلات درمانی با کروسین و تمرین هوازی، تأثیرات مثبتی بر کاهش بیان IL-1β و AMPK داشتند. کروسین، ترکیب فعال زعفران، به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود، با کاهش تولید ROS و مهار مسیرهای التهابی وابسته به سیتوکین‌ها، از استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندریایی جلوگیری می‌کند (۲۱, ۲۲). تحقیقات قبلی نیز اثرات حفاظتی کروسین بر سیستم عصبی را به اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی آن نسبت داده‌اند. در همین خصوص گزارش شده است که کروسین با مهار فعال‌سازی اینفلاماسوم‌ها (به‌ویژه مسیرهای AIM2 و NLRP1) و کاهش تولید پروتئین‌های التهابی مثل IL-1β و کاسپاز-۱، التهاب عصبی را کاهش داده و از مرگ نورون‌های دوپامینرژیک محافظت می‌کند (۲۳). همچنین، عنوان شده است که کروسین با فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT ، التهاب عصبی را کاهش داده و از آسیب نورونی جلوگیری می‌کند که درنهایت موجب بهبود عملکرد شناختی در موش‌های مدل بیماری آلزایمر می‌شود (۲۲). کروسین با مهار التهاب عصبی (کاهش NF-κB و TNF-α) کاهش آپوپتوز و کاهش استرس اکسیداتیو، نورون‌ها را در مغز محافظت می‌کند (۲۴). این تحقیقات اثرات ضدالتهابی کروسین در تحقیق حاضر را توجیه می‌کنند.

تمرین هوازی منظم نیز با تحریک بیوژنز میتوکندری و افزایش ظرفیت اکسیداتیو سلول‌ها، بهبود عملکرد میتوکندری و مقابله با آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را تسهیل می‌کند (۲۵, ۲۶). شواهد نشان می‌دهد ورزش با فعال‌سازی مسیر سیگنال دهی AMPK/PGC-1α/GLUT4، موجب بازسازی عملکرد میتوکندری و افزایش تأمین انرژی می‌شود که به بهبود عملکرد عصبی منجر می‌شود (۱۲). ورزش با مهار مسیرهای التهابی شامل کاهش فعالیت NF-κB، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و استرس اکسیداتیو، اثرات محافظتی دربرابر التهاب عصبی (۲۷) ناشی از عوامل نوروتوکسیک مانند آمفتامین دارد و می‌تواند در کاهش آسیب‌های عصبی مرتبط با آن مؤثر باشد. گزارش شده است که ورزش هوازی با فعال‌سازی مسیر SIRT1، التهاب عصبی ناشی از دیابت را کاهش می‌دهد و از طریق تنظیم NF-κB و افزایش BDNF ، عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۲۸)؛ بنابراین، فعال‌سازی SIRT1 می‌تواند یکی از مکانیزم‌های کلیدی اثرات ضدالتهابی ورزش حتی در مواجهه با نوروتوکسین‌هایی مانند آمفتامین باشد. اسپیلمن و همکاران نیز گزارش کردند که فعالیت بدنی، با تعدیل التهاب گلیایی و پاسخ‌های نوروایمیون، می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مؤثر در مهار التهاب عصبی مزمنِ ناشی از بیماری‌های عصبی عمل کند (۲۹). همچنین، گزارش شده است ورزش هوازی با فعال‌سازی مسیر آدیپونکتین AdipoR1 و مسیر پایین‌دستی AMPK-NF-κB/STAT3، تعادل M1/M2 میکروگلیا را در هیپوکامپ حفظ کرده و با مهار التهاب عصبی، اثرات محافظت عصبی خود را اعمال می‌کند (۲۵)؛ بنابراین، این مسیر می‌تواند در تبیین اثرات ضدالتهابی ورزش در مقابل نوروتوکسین‌هایی مانند آمفتامین نیز نقش کلیدی داشته باشد.

ترکیب کروسین و تمرین هوازی اثرات هم‌افزایی در کاهش بیان IL-1β و AMPK، به‌خصوص کاهش AMPK داشت (کاهش AMPK در سطحی بود که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های آمفتامین+ کروسین + تمرین و کنترل سالم مشاهده نشد) که ممکن است به‌دلیل تقویت متقابل مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی باشد. کروسین با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا مانند گلوتاتیون، تعادل اکسیداتیو-آنتی‌اکسیدانی را بازیابی می‌کند (۲۱, ۲۲) و تمرین هوازی با تعدیل عوامل مرتبط با بیوژنز میتوکندری نهایتاً باعث کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود (۳۰).

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که کروسین و تمرین هوازی، به‌طور مستقل و به‌ویژه در ترکیب با یکدیگر، می‌توانند به‌عنوان راهکارهای مؤثر برای کاهش آسیب‌های نورونی ناشی از مصرف آمفتامین مورد استفاده قرار گیرند. این مداخلات با کاهش بیان ژن‌های مرتبط با التهاب

و بهبود عملکرد میتوکندری نقش مهمی در محافظت از سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کنند. با این حال، برای درک بهتر مکانیسم‌های دقیق این اثرات و بررسی پایداری آن‌ها در بلندمدت، نیاز به مطالعات بیشتر در مدل‌های حیوانی و انسانی وجود دارد. همچنین، بررسی دوزهای مختلف کروسین و شدت‌های متفاوت تمرین هوازی می‌تواند به بهینه‌سازی این مداخلات کمک کند. این پژوهش می‌تواند پایه‌ای برای توسعهٔ درمان‌های ضدالتهاب و حمایت از عملکرد میتوکندری در اختلالات ناشی از مصرف آمفتامین باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه از نوع تجربی بوده و با رعایت اصول اخلاقی مراقبت از حیوانات براساس دستورالعمل‌های مؤسسهٔ ملی سلامت (NIH) و بیانیهٔ هلسینکی انجام شد.

حامی مالی

هزینه‌های این مقاله به طور کامل توسط آقای حسین انصاری مهیاری تأمین شده است.

مشارکت نویسندگان

نگارش اولیه این مقاله توسط آقای حسین انصاری مهیاری، دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، انجام شده است. دکتر علیرضا براری به عنوان استاد راهنما و دکتر سید جواد ضیاءالحق به عنوان استاد مشاور، مسئولیت بازنگری مقاله، رفع خطاهای علمی و اصلاحات داوری را بر عهده داشته‌اند.

تعارض منافع

این مقاله مربوط به پایان‌نامه دکترای یکی از دانشجویان دکترا است و با هزینه شخصی دانشجو تکمیل شده است و هیچ گونه تضاد منافعی با هیچ سازمان یا اداره دیگری ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه پژوهشگران دست اندرکار این پژوهش و از جناب آقای دکتر سید جواد ضیاءالحق به خاطر زحمات اجرایی شان تشکر و قدردانی می کنم.

References

1. Shrestha P, Katila N, Lee S, Seo JH, Jeong JH, Yook S. Methamphetamine induced neurotoxic diseases, molecular mechanism, and current treatment strategies. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022 Oct 1;154:113591.[10.1016/j.biopha.2022.113591][PMID]
2. Omidvari S, Azimzadeh Z, Rashnoo F, Tahmasebinia F, Keramatinia A, Roozbahany NA, Abbaszadeh HA, Darabi S. Molecular mechanisms and treatment strategies for methamphetamine‐induced neurodegeneration, inflammation and neurotoxicity. Acta neurobiologiae experimentalis. 2023 Dec 28;83(4):414-31.[10.55782/ane-2023-2488][PMID]
3. Nemeth DP, Quan N. Modulation of neural networks by interleukin-1. Brain Plasticity. 2021 Jun;7(1):17-32. .[10.3233/BPL-200109][PMID]
4. McConnell SE. Methamphetamine-induced Neuroinflammation and Neurotoxicity: a Role for Interleukin-1β (Doctoral dissertation, University of Rochester).
5. Liśkiewicz A, Przybyła M, Park M, Liśkiewicz D, Nowacka-Chmielewska M, Małecki A, Barski J, Lewin-Kowalik J, Toborek M. Methamphetamine-associated cognitive decline is attenuated by neutralizing IL-1 signaling. Brain, behavior, and immunity. 2019 Aug 1;80:247-54.[10.1016/j.bbi.2019.03.016][PMID]
6. Shin EJ, Tran HQ, Nguyen PT, Jeong JH, Nah SY, Jang CG, Nabeshima T, Kim HC. Role of mitochondria in methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity: involvement in oxidative stress, neuroinflammation, and pro-apoptosis—a review. Neurochemical research. 2018 Jan;43(1):66-78.[10.1007/s11064-017-2318-5][PMID]
7. Oh TS, Cho H, Cho JH, Yu SW, Kim EK. Hypothalamic AMPK-induced autophagy increases food intake by regulating NPY and POMC expression. Autophagy. 2016 Nov 1;12(11):2009-25 .[10.1080/15548627.2016.1215382] [PMID]
8. Kohno D, Sone H, Tanaka S, Kurita H, Gantulga D, Yada T. AMP-activated protein kinase activates neuropeptide Y neurons in the hypothalamic arcuate nucleus to increase food intake in rats. Neuroscience Letters. 2011 Jul 25;499(3):194-8.[10.1016/j.neulet.2011.05.060][PMID]
9. Ronnett GV, Ramamurthy S, Kleman AM, Landree LE, Aja S. AMPK in the brain: its roles in energy balance and neuroprotection. Journal of neurochemistry. 2009 May;109:17-23.[10.1111/j.1471-4159.2009.05916.x] [PMID]
10. Muraleedharan R, Dasgupta B. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism. The FEBS journal. 2022 Apr;289(8):2247-62 .[10.1111/febs.16151][PMID]
11. Mozaffaritabar S, Koltai E, Zhou L, Bori Z, Kolonics A, Kujach S, Gu Y, Koike A, Boros A, Radák Z. PGC-1α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. Journal of physiology and biochemistry. 2024 May;80(2):329-35 .[10.1007/s13105-024-01006-1][PMID]
12. Wu X, Li C, Ke C, Huang C, Pan B, Wan C. The activation of AMPK/PGC-1α/GLUT4 signaling pathway through early exercise improves mitochondrial function and mitigates ischemic brain damage. Neuroreport. 2024 Jul 1;35(10):648-56.[10.1097/WNR.0000000000002 048] [PMID]
13. Thirupathi A, De Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. Journal of physiology and biochemistry. 2017 Nov;73(4):487-94.[10.1007/s13105-017-0576-y][PMID]
14. Nourolapour S, Abbassi Daloii A, Ziaolhagh SJ, Barari A. The effect of aerobic exercise and crocin consumption on the gene expression of BDNF, TrkB, dopamine, and serotonin in the cerebral cortex of rats induced with methamphetamine. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2024 Jun 21;17(2):1-9.
15. Bahari H, Shahraki Jazinaki M, Aghakhani L, Amini MR, Noushzadeh Z, Khodashahi R, Malekahmadi M. Crocin Supplementation on Inflammation and Oxidative Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. Phytotherapy Research. 2025 Jan;39(1):465-79. [][PMID]
16. Boussabbeh M, Haddar M, Sallem A, Chaieb A, Khdhiri R, Abid-Essefi S, Mehdi M. Enhancing Male Fertility: The Role of Crocin in Boosting Sperm Motility Through Antioxidant Activity and Mitochondrial Pathways. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2025 May;39(5): e70275. [10.1002/ptr.8380][PMID]
17. Sánchez-Fernández C, Del Olmo-Aguado S, Artime E, Barros A, Fernández-Vega Cueto L, Merayo-Lloves J, Alcalde I. Immunocytochemical Analysis of Crocin against Oxidative Stress in Trigeminal Sensory Neurons Innervating the Cornea. Molecules. 2024 Jan 17;29(2):456. [10.3390/molecules29020456][PMID]
18. Xu E, Liu J, Liu H, Wang X, Xiong H. Inflammasome activation by methamphetamine potentiates lipopolysaccharide stimulation of IL-1β production in microglia. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2018 Jun;13(2):237-53. [10.1007/s11481-018-9780-y][PMID]
19. Yang T, Zang S, Wang Y, Zhu Y, Jiang L, Chen X, Zhang X, Cheng J, Gao R, Xiao H, Wang J. Methamphetamine induced neuroinflammation in mouse brain and microglial cell line BV2: Roles of the TLR4/TRIF/Peli1 signaling axis. Toxicology letters. 2020 Oct 15;333:150-8. [10.1016/j. toxlet.2020.07.028][PMID]
20. He T, Han C, Liu C, Chen J, Yang H, Zheng L, Waddington JL, Zhen X. Dopamine D1 receptors mediate methamphetamine-induced dopaminergic damage: involvement of autophagy regulation via the AMPK/FOXO3A pathway. Psychopharmacology. 2022 Mar;239(3):951-64. [10.1007/s00213-022-06097-6][PMID]
21. Khaksari Z, Mehri F, Abdolvahab MH, Manavi MA, Nasab MH, Karbasi A, Baeeri M, Ranjbar A. Crocin and Nano-Crocin Mitigate Paraquat Hepatotoxicity by modulating expression of genes involved in oxidative stress and inflammation. Pharmaceutical nanotechnology. 2025. [10.2174/0122117385323941241211084423][PMID]
22. Su W, Wang Y, Shao S, Ye X. Crocin ameliorates neuroinflammation and cognitive impairment in mice with Alzheimer's disease by activating PI3K/AKT pathway. Brain and Behavior. 2024 May;14(5):e3503. [10.1002/brb3.3503][PMID]
23. Alizadehmoghaddam S, Pourabdolhossein F, Najafzadehvarzi H, Sarbishegi M, Saleki K, Nouri HR.

Crocin attenuates the lipopolysaccharide-induced neuroinflammation via expression of AIM2 and NLRP1 inflammasome in an experimental model of Parkinson's disease. Heliyon. 2024 Feb 15;10(3). [10.1016/j.heliyon.2024.e25523][PMID]
24. Dastan M, Rajaei Z, Sharifi M, Salehi H. Crocin Improves Cognitive Impairment in LPS-treated Rats through Anti-Apoptotic, Anti-Inflammatory, and Antioxidant Activities. Molecular Neurobiology. 2025 May;62(5):5804-15. [10.1007/s12035-024-04638-y][PMID]
25. Liu L, Tang J, Liang X, Li Y, Zhu P, Zhou M, Qin L, Deng Y, Li J, Wang Y, Jiang L. Running exercise alleviates hippocampal neuroinflammation and shifts the balance of microglial M1/M2 polarization through adiponectin/AdipoR1 pathway activation in mice exposed to chronic unpredictable stress. Molecular psychiatry. 2024 Jul;29(7):2031-42. [10.1038/s41380-024-02464-1][PMID]
26. Chen Y, Wu S. Effects of different exercise modalities on oxygenation stress, inflammatory factors, and drug craving in drug users during the audit period. Quality in Sport. 2025 May 11;41:60144.
27. Seo DY, Heo JW, Ko JR, Kwak HB. Exercise and neuroinflammation in health and disease. International neurourology journal. 2019 Nov 30;23(Suppl 2):S82. [10.5213/inj.1938214.107][PMID]
28. Lang X, Zhao N, He Q, Li X, Li X, Sun C, Zhang X. Treadmill exercise mitigates neuroinflammation and increases BDNF via activation of SIRT1 signaling in a mouse model of T2DM. Brain Research Bulletin. 2020 Dec 1;165:30-9. [10.1016/j.brainresbull.2020.09.015][PMID]
29. Spielman LJ, Little JP, Klegeris A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. Brain research bulletin. 2016 Jul 1;125:19-29. [10.1016/j.brainresbull.2016.03.012][PMID]
30. Rakshe PS, Dutta BJ, Chib S, Maurya N, Singh S. Unveiling the interplay of AMPK/SIRT1/PGC-1α axis in brain health: Promising targets against aging and NDDs. Ageing research reviews. 2024 Apr 1;96:102255. [10.1016/j.arr.2024.102255][PMID]

Authors retain the copyright and full publishing rights.
Published by Ahvaz Jundishapur University of Medical Science. This article is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).