Effects of Endurance Training and Adenosine on the Expression of the A2B Gene on the Ischemic-Reperfusion Model of the Male Rat Brain

Mansur Rahimi, Farah Nameni*

Department of physical education, Varamin Pishva Branch, Islamic Azad University ,Varamin, Iran

Article Info:

Received: **9 Aug 2020** ***Revised:*** **27 Sep 2020** ***Accepted*****: 30 Sep 2020**

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the most prevalent causes of death worldwide. Strategies that increase the resistance of neural cells to ischemia-induced damages are crucial to prevent brain damage. This study aimed to investigate the effect of endurance training and adenosine injection on the expression of the A2B gene after ischemia-reperfusion in Wistar rats. ***Materials and Methods:*** 40 male Wistar rats (220±20g) were divided into four groups; endurance training +adenosine+ ischemia, ischemia+ adenosine, endurance training+ ischemia, and control. Ischemic induction was conducted through the common carotid artery ligation. After the ischemic insult, an endurance training protocol was performed. Eight weeks after ischemic induction and exercise protocol, blood samples were taken from rats, and expression of the A2B gene was measured. ***Results:*** There was a significant difference in the expression of the A2B gene between the ischemic control and endurance training +adenosine+ ischemia groups. ***Conclusion:*** It seems endurance training protocol protected neurons from ischemic injury and improved rat brain function. The administration of adenosine has also played an important role in the regulatory mechanisms of ischemic-reperfusi

Keywords:

1. Ischemia
2. Adenosine
3. Stroke

Corresponding Author: Farah Nameni

E-mail: *dastavard96@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

تاثیر تمرین استقامتی و آدنوزین بر بیان ژن A2B مدل ایسکمی- ریپرفیوژن مغز موش صحرایی نر

منصور رحیمی، فرح نامنی*

گروه تربیت‌بدنی، واحد ورامین پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۹ مرداد ۱۳۹۹ اصلاحیه: ۶ مهر ۱۳۹۹ پذیرش: ۹ مهر ۱۳۹۹

چـــــکیده

مقدمه: سکتهٔ مغزی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در جهان است. لذا راهکارهایی که موجب افزایش مقاومت سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌ها و تحلیل عصبی ناشی از ایسکمی شوند مورد توجه هستند. هدف مطالعهٔ حاضر بررسی تاثیر تمرین استقامتی و تزریق آدنوزین بربیان ژن A۲B پس از ایسکمی ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نر ویستار بود. **مواد و روش‌ها:** تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر ویستار (۲۰±۲۲۰گرم) در ۴ گروه: تمرین استقامتی+ آدنوزین+ایسکمی، ایسکمی+آدنوزین، تمرین استقامتی+ایسکمی و کنترل تقسیم شدند. القای ایسکمیک از طریق شریان مشترک کاروتید صورت گرفت. پس از القای ایسکمی، پروتکل تمرین استقامتی انجام شد. هشت هفته پس از القای ایسکمیک و پروتکل تمرینی، نمونه‌های خون از موش‌ها اخذ و بیان ژن A۲B اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** بین گروه کنترل ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+ آدنوزین+ایسکمی در بیان ژن A۲B تفاوت معنادار وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد پروتکل تمرینی فعالیت استقامتی، از نورون‌ها در شرایط آسیب ایسکمی حفاظت کرده و عملکرد موش‌های صحرایی بهبود یافته است. تجویز آدنوزین نیز در مکانیسم‌های تنظیمی ایسکمی ریپرفیوژن نقش مهمی داشته است.

واژه‌های کلیدی:

۱. ایسکمی
۲. آدنوزین
۳. سکته مغزی

*نویسنده مسئول: فرح نامنی

پست الکترونیک: *dastavard96@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

مقدمه

فعالیت جسمانی منظم و برنامه‌های تمرینی مناسب به ارتقا و توسعه اجراهای ورزشی و فیزیولوژیک و بهبود سطح سلامت بدن کمک می‌کند. برنامه‌های فعالیت استقامتی و تمرینات هوازی با شدت کم و طولانی‌مدت موجب افزایش توان هوازی می‌باشند و جذب خون و اکسیژن کافی را برای مغز و عضلات تأمین می‌کنند.

سکته مغزی از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته است که بیشتر منشا ایسکمیک دارد (۱)؛ بنابراین راهکارهایی که موجب افزایش مقاومت سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌ها و تحلیل عصبی ناشی از ایسکمی شوند مهم خواهند بود. برخی گزارش‌ها نشان می‌دهد شرکت در برنامه‌های تمرینی پیشین، یا پیش آماده‌سازی می‌تواند علاوه بر تعدیل عوامل خطر به حفاظت عصبی اندوژن و حفظ بقای نرون‌ها در شرایط آسیب ایسکمی، منجر به خون‌رسانی مجدد، کاهش حجم انفارکت، بهبود بازتوانی عصبی و عملکردی می‌گردد (۲). پیش آماده‌سازی با تمرینات هوازی و طولانی با شدت کم، می‌تواند باعث حفاظت نورونی و بیان فاکتورهای رشد عروقی شوند. اما ورزش اجباری مانند تردمیل موجب استرس خواهد شد. لذا بهبودی آسیب‌های ناشی از ایسکمیک مغزی مورد توجه است (۳). برخی از پژوهش‌ها، آدنوزین را یک میانجی فیزیولوژیک درون‌زای قوی معرفی کرده‌اند که طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی خود را از طریق گیرنده‌های جفت شدهٔ پروتئین G سطح سلول، تحت تأثیر قرار می‌دهد. این گیرنده‌ها را گیرنده‌های آدنوزین می‌گویند که دارای انواع، A1، A2A، A2B و A3 هستند و توسط ژن‌های مجزا کدگذاری می‌شوند (۴). گیرنده آدنوزین A2B (adenosine A2B receptor) یکی از چهار زیر پروتئین گیرنده آدنوزین متعلق به خانواده کلاس A است. ژن A2B نسبت به آدنوزین، دارای آگونیست درون‌زای ضعیف می‌باشد و به اهمیت فیزیولوژیکی آن کمتر توجه شده است. با این حال، افزایش قابل توجه غلظت آدنوزین خارج سلولی و حساسیت گیرنده و افزایش بیان A2B در شرایط هایپوکسی و التهاب، نشان می‌دهد که A2B یک هدف درمانی برای انواع بیماری‌ها است (۵). گیرنده‌های A2B با غلظت میکرومولار آدنوزین در بافت‌هایی که دارای ایسکمی، تروما و التهاب می‌شوند، فعال خواهند شد (۶). حفاظت عصبی بر اثر مکانیسم‌های متعددی موجب تقویت شبکه نورونی مغز و افزایش مقاومت در برابر آسیب ناشی از ایسکمی می‌شود. عوامل درگیر در فراهم کردن سوبسترا، عوامل مؤثر در متابولیزه کردن سوبسترا در درون سلول و تولید ATP بر اثر پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی، می‌تواند موجب کاهش اختلالات متابولیکی و بیوانرژتیکی در نورون‌ها پس از آسیب ایسکمی شود و به کاهش آپوپتوز نورونی پس از آسیب ایسکمی منجر شود (۷)؛ بنابراین استفاده از پیش آماده سازی با تمرینات ورزشی در افراد مستعد آسیب‌های ایسکمیک مغز یا افراد با پیشینه آسیب ایسکمیک خفیف مغزی و نیز پیش از مداخلات جراحی مغز، ممکن است به کاهش میزان اختلال و بهبود نتایج نورولوژیک پس از آسیب ایسکمی منجر شود. در این زمینه تحقیقات بیشتری برای توسعه و طراحی پروتکل‌های تمرینی، زمان فعالیت، شدت و نوع فعالیت ورزشی مناسب برای ایجاد حفاظت عصبی بهینه ضروری می‌باشد (۸). سیستم ایمنی مغز به طور عمده شامل آستروسیت‌ها، میکروگلیا و سلول‌های ایمنی است و در پاسخ به رویدادهای پاتوفیزیولوژیک مانند ایسکمی، تروما، التهاب و عفونت فعال می‌شود.

یکی از اثرات شناخته شده آدنوزین، توانایی کنترل تومورهای دستگاه عصبی مرکزی در هر دو حالت فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیک است. آدنوزین با چهار گیرنده A1، A2A، A2B و A3، در تعامل است (۱، ۲).

ممکن است فعال سازی برخی از این گیرنده‌ها تشدید یابد (۹). همچنین آدنوزین در محافظت عصبی و تمرکز مغز مؤثر است. درواقع سیگنالیک آدنوزین برای کنترل جریان اطلاعاتی بین سلول‌های عصبی در مغز طراحی شده است. آدنوزین در غلظت‌های پایین در فضای خارج سلولی وجود دارد، اما در شرایط استرس میزان سطوح خارج سلولی آن افزایش می‌یابد. تنش متابولیک مرتبط با هایپوکسی، ایسکمی، تروما و فعالیت بیش از حد عصبی باعث افزایش شدید غلظت آدنوزین خارج سلولی می‌شود که نقش مهمی در کنترل ضایعات بعدی بافت دارد. در برخی موارد، تحریک گیرنده آدنوزین سبب آسیب بافتی می‌شود (۱۰). لیبلت و همکاران (۲۰۱۰) به بررسی اثر پیش آماده سازی ورزشی بر کاهش اثرات ایسکمی پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد مدت زمان بیشتر ورزش برای کاهش عوارض ناشی از سکته کافی نبوده است (۱۱). سوینسون و همکاران (۲۰۱۶) نیز تأثیر تمرین ورزشی بر آسیب مغزی پس از القای ایسکمی گلوبال مغزی را بررسی کردند (۱۲). با استفاده از تردمیل اجباری پس از القای ایسکیمی، میزان اضطراب، افسردگی و رفتارهای شناختی مطالعه شده است. نتایج آن‌ها نشان داد تردمیل اجباری موجب پاسخ استرس شده است و افزایش اضطراب با افزایش سطح کورتیکوسترون همراه است (۱۳). در مطالعات قبلی فقط از تمرین به‌عنوان پیش آماده سازی استفاده شده است یا در مطالعات پزشکی صرفاً به تأثیر آدنوزین در ایسکمی پرداخته شده است، اما در این پژوهش تأثیر هم‌زمان تمرین استقامتی و آدنوزین با هم بررسی شده است. لذا برای تعیین تأثیر تمرینات استقامتی و مصرف آدنوزین بر ایسکمی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

مغزی این سؤال مطرح بود که آیا تعامل ورزش و داروی آنوزین می‌تواند موجب تغییرات و هم‌افزایی بیان ژن A2B گردد؟ بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و تزریق داروی آنوزین بر شاخص بیان ژن A2B بافت مغز پس از ایسکمی -رپرفیوژن مغزی در موش‌های صحرایی نرنژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی و ازنظر هدف کاربردی بود. قبل از شروع پژوهش، از کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد واحد ورامین، کد اخلاق اخذ شد. جامعه آماری موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰ ـ ۸ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم بودند که از مرکز تحقیقات حیوانات کرج خریداری شدند. لذا معیارهای ورود شامل وزن، سن، جنس، عدم استفاده از دارو یا مکمل قبلی بود و معیارهای خروج، شامل بیماری و عدم همنژادی و همگنی فیزیولوژیکی موش‌ها می‌شد. بر طبق اصول اخلاقی کارکردن با حیوانات آزمایشگاهی و منطبق با اصول استاندارد کمیته اخلاق و بیانیه هلسینکی، ۴۰ سر موش صحرایی به‌عنوان نمونه تحقیق تهیه و آماده شدند. شرایط محیطی با دمای ۳±۲۲ و رطوبت ۵۵ ـ ۴۵ درصد کنترل می‌شد. موش‌ها در طی مراحل تحقیق در قفس‌های پلی کربنات شفاف در ابعاد ۱۵×۱۵×۳۰، ساخت شرکت رازی‌راد، نگهداری شدند. شرایط زیستی موش‌ها با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق طراحی شد و دارای دوره ۱۲ ساعته خواب و بیداری بودند. غذای آن‌ها، از شرکت خوراک دام به‌پرور کرج تهیه شد که به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر موش ۵ گرم غذا بر اساس وزن‌کشی هر هفته یک‌بار، در قفس قرار داده می‌شد. در این پژوهش آب مورد نیاز به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار موش‌ها قرار داشت. همچنین آدنوزین با حجم mg/mL ۳ با توجه به مندرجات جعبه دارو و سرنگ آماده تزریق تجاری موجود در ایران بر اساس وزن از دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شد.

پروتکل تمرین

پروتکل مورد استفاده یک برنامه منتخب بر روی تردمیل جوندگان بود که با توجه به مدل استاندارد مطالعهٔ بدفورد اختصاصات تمرین طراحی شد (۱).

برنامه فعالیت به مدت ۸ هفته بود و یک پروتکل تمرینی فعالیت استقامتی تمرین موش (هوازی تناوبی: ۵ جلسه در هفته،۶ ست ۲/۵ دقیقه‌ای،۲ دقیقه استراحت در هر ست و با سرعت m/min ۴۰) را شامل می‌شد. تردمیل مورد استفاده دارای ۱۰ لاین، از شرکت پیشرو اندیشه صنعت تنها، ساخت ایران بود و شدت تمرین به وسیله ضربان سنج (Polar/ فنلاند) کنترل می‌شد.

در پروتکل تمرین اصول علمی انجمن آمریکایی طب ورزشی در نظر گرفته شد و به‌منظور رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات از جریان الکتریکی برای ادامه فعالیت موش‌ها استفاده نشد. ابتدا ۵ موش به صورت گروه مطالعه مقدماتی و پایلوت برنامه تمرینی را به مدت ۳ جلسه آشنا سازی و ۵ جلسه فعالیت اصلی را اجرا کردند. مبنای شدت فعالیت ورزشی در این پژوهش بر اساس یکی از مطالعات طراحی شده قبلی بود (۱). موش‌های صحرایی در سرعت ۴۳/۸ به حداکثر اکسیژن مصرفی می‌رسند که با پروتکل این پژوهش هم جهت بود. پس از تائید برنامه تمرینی و یک روز استراحت، پروتکل ۵ جلسه در هفته برای گروه‌های تمرین استقامتی+داروی آدنوزین+ایسکمی و گروه تمرین استقامتی+ایسکمی، اجرا شد. قبل از اجرای پروتکل تمرین مرحلهٔ گرم کردن صورت می‌گرفت. گرم کردن یک برنامه دویدن را شامل می‌شد که ابتدا با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و سپس ۳۰ متر در دقیقه در نظر گرفته شد. در این مطالعه گروه‌های تمرینی به مدت ۱ هفته برای ۳ روز متناوب به‌منظور آشنا سازی با فعالیت ورزشی و دستگاه تردمیل، با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه (تقریباً ۴۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) تمرین کردند. همچنین پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، موش‌های صحرایی با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و سپس ۷/۵ متر در دقیقه بخش سرد کردن را انجام می‌دادند (۲). با توجه به رعایت اصل افزایش تدریجی (شدت و حجم تمرین)، در اولین هفته، پروتکل تمرین استقامتی با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و در بازه زمانی ۲۰ دقیقه توسط موش‌های گروه‌های تمرینی انجام شد. تا هفته هشتم به‌تدریج، سرعت به ۳۰ متر در دقیقه، زمان به ۵۰ دقیقه و شیب به ۱۰ درجه افزایش یافت. به‌منظور تعیین ظرفیت موش‌ها، آزمون تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی به عمل آمد. در این پژوهش حداکثر اکسیژن مصرفی معادل ۷۰ درصد ارزیابی شد که در مطالعهٔ بد فورد به‌عنوان شدت مورد نظر درگروه‌های تمرین استقامتی استفاده شد.

روش اجرای پژوهش

ابتدا موش‌ها به شکل تصادفی ساده در ۴ گروه ۱۰ تایی: تمرین استقامتی+داروی آدنوزین+ایسکمی، گروه ایسکمی+آدنوزین، گروه تمرین استقامتی+ایسکمی و کنترل ایسکمی تقسیم شدند. سپس القای ایسکمیک صورت گرفت. ایسکمی با انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک (CCA) صورت گرفت (۱۴). جهت ایجاد ایسکمی موضعی در موش‌های صحرایی انسداد شریان میانی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

مغزی با روش فیلامنت صورت گرفت (۱۵). ابتدا موش‌های صحرایی با کتامین/ زایلازین (۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) بی‌هوش شدند. هر موش صحرایی بر روی میز جراحی مخصوص ثابت، با استفاده از میکروسکوپ جراحی، برشی در جلو گردن حیوان ایجاد و عضلات این ناحیه کنار زده شد تا شریان کاروتید مشترک دیده شود. سپس شریان کاروتید مشترک و شاخه‌های آن (کاروتید خارجی و داخلی) از عضلات و عصب جدا و در مرحلهٔ بعد، غیر از بستن شریان کاروتید داخلی در سمتی که قرار است ایسکمی ایجاد شود سایر شاخه‌ها و تنه اصلی کاروتید سمت مذکور باید با نخ خیاطی به صورت دائمی بسته شوند در غیر این صورت حتی حین جراحی ممکن است خونریزی از رگ‌ها به شدت ایجاد شده و سبب مرگ حیوان می‌شود. جراح با استفاده از میکروسکوپ، نخ نایلون با شماره ۰-۳ (نوک آن جلوی شعله گرد شده بود) را از طریق برشی کوچک در شریان کاروتید خارجی، وارد شریان کاروتید داخلی (ICA) کرد. نخ نایلون از محل دوشاخه شدن شریان کاروتید مشترک، به آرامی در طول شریان کاروتید داخلی به سمت داخل مغز و حلقه ویلیس هدایت گردید (۱۶، ۱۵). بدین ترتیب جریان خون در شریان میانی مغز قطع و در ناحیه‌ای از مغز که توسط این شریان خون‌رسانی می‌گردد ایسکمی ایجاد شد.

دوره انسداد شریان میانی مغز و یا ایسکمی، اغلب بین نیم تا سه ساعت گزارش شده است (شمسایی و همکاران ۱۳۹۴، عرفانی و همکاران ۱۳۹۶، بیگدلی و همکاران ۱۳۹۴) که در این پژوهش به مدت ۶۰ دقیقه به طول انجامید. بعد از اتمام دوره ایسکمی، نخ نایلون به آرامی خارج و جریان خون مجدداً در شریان میانی مغز و منطقه ایسکمی برقرار شد (۱۹، ۱۸، ۱۷). پس از القای ایسکمیک موش‌ها در گروه‌های خود قرار گرفتند. گروه کنترل+ ایسکیمی بدون فعالیت و مصرف آدنوزین به مدت ۸ هفته در قفس‌ها نگهداری شدند.

گروه تمرین استقامتی+ایسکمی پس از القای ایسکمیک فقط به انجام تمرین استقامتی در پروتکل طراحی شده پرداختند. پس از القای ایسکمیک در هفته هشتم، در گروه‌های تمرین استقامتی+داروی آدنوزین+ایسکمی و گروه ایسکمی+آدنوزین، آدنوزین به مقدار ۴ کیلوگرم (تقریباً یک میلی‌گرم آدنوزین) روزی یک‌بار به هر موش به صورت زیر صفاقی و ۳ ساعت قبل از تمرین تزریق می‌شد. گروه تمرین استقامتی+آدنوزین+ایسکمی پس از القای ایسکمیک به انجام فعالیت استقامتی و پروتکل طراحی شده پرداختند. از هیچ‌گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به‌جز لمس کردن و مالیدن دم به‌عنوان محرک استفاده نشد. هشت هفته پس از القای ایسکمیک و پروتکل تمرین و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلازین (۵-۳ mg/kg) بی‌هوش شدند. قبل از انجام جراحی اقدامات بهداشتی و ایمنی و رفتاری (حرکت طبیعی اندام‌ها) اجرا شد (۲۱، ۲۰). پس از پایان زمان، میکروسرجری برداشته و جریان خون شریان مشترک برقرار شد. نمونه‌گیری خون از موش‌ها (توسط تکنسین ماهر) در حالت ناشتایی از ورید دمی گرفته شد. نمونه‌های خون در لوله‌های فالکون جمع‌آوری، با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن جداسازی و برای مراحل بعدی تحقیق و اندازه‌گیری متغیر مورد نظر در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد فریزر شدند. در مراحل بعدی با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی، نمونه‌های خون برای تعیین تغییرات بیان ژن A2B موش‌های صحرایی اندازه‌گیری شدند.

اندازه‌گیری بیان ژن

اندازه‌گیری بیان ژن با روش $۲^{-\Delta\Delta CT}$ یا Livak صورت گرفت. برای سنجش تعداد کپی‌های ژن هدف و مرجع از روش مقایسه‌ای سیکل آستانه استفاده شد. در این روش فرض بر این است که هم ژن مورد نظر و هم ژن رفرنس (β-actin) با کارایی نزدیک به ۱۰۰ درصد (با ۵ درصد اختلاف یعنی از ۵±۱۰۰) درون دستگاه PCR تکثیر می‌شوند. پیش از استفاده از روش $۲^{-\Delta\Delta CT}$ لازم است که فرض ۱۰۰ درصد بودن کارایی دستگاه برای ژن موردنظر و ژن رفرنس تعیین شود که این کار با رسم منحنی استاندارد مشخص می‌شود. اگر معلوم شد که ژن موردنظر و ژن رفرنس با کارایی نزدیک به ۱۰۰ درصد تکثیر می‌شوند، می‌توان با استفاده از فرمول‌های خاص تفاوت در بیان ژن موردنظر و ژن رفرنس را تعیین کرد. نمونه‌های گروه کنترل سالین در این مطالعه به‌عنوان کالیبراتور در نظر گرفته شد. جداسازی RNA با به کار بردن کیت: Mini Kit 50 QIAGEN Rneasy به شماره کاتالوگ ۷۴۱۰۴ طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. برای ساخت cDNA از کیت QuantiTect Re-verse Transcription Kit cDNA synthesis Qiagen طبق دستورالعمل شرکت سازنده به‌صورت Real Time PCR از روش Competitive PCR و پروپ گزارشگری استفاده شد.

برای اندازه‌گیری میزان بیان ژنی از دستگاه: Thermal BIO RADC1000™ Cycler استفاده شد. برنامه زمانی گرمایی دستگاه در سه مرحله انجام شد. مرحله اول که منجر به دناتوره شدن مولکول‌های DNA و فعال شدن آنزیم پلی مراز می‌گردد، شامل حرارت دادن محلول به مدت ۳ تا ۵ دقیقه در دمای ۹۴ تا ۹۸ درجه بود. در مرحله دوم دمای محلول به مدت ۲۰ تا ۴۰ ثانیه به ۵۰ تا ۶۵ درجه کاهش یافت. در این دما دو رشته هر مولکول

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

می‌توانند دوباره به یکدیگر متصل شوند ولی این اتفاق نمی‌افتد زیرا مخلوط حاوی مقدار بیشتری مولکول‌های کوچک DNA به نام پرایمر است که معمولاً از ۲۵-۱۸ باز آلی تشکیل‌شده‌اند و به DNA تک‌رشته‌ای الگو متصل می‌شوند. دمای اتصال در حدود ۳ الی ۵ درجه پائین‌تر از نقطه ذوب پرایمرها است. همیشه A با T و G با C جفت می‌شود؛ بنابراین پیوندهای هیدروژنی پایدار فقط زمانی شکل می‌گیرد که سکانس پرایمر و رشته الگو مکمل یکدیگر باشند و رشته الگو همیشه توالی بازی رشته مقابل را تعیین می‌کند. مرحلهٔ نهایی جهت ترسیم منحنی تفکیک (Dissociation Curve) یا منحنی ذوب به صورت ۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد، با افزایش ۰/۵ درجه در مدت ۵ ثانیه انجام شد. واکنش‌های Real-Time PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرو لیتر در پلیت های ۹۶ چاهکی انجام شدند. بررسی‌های کمی بیان ژن از روش Real-time RT-PCR با روش Quantitative PCR استفاده شد. بررسی تکثیر قطعات DNA همزمان با انجام آزمایش و با استفاده از گزارشگرهای فلوئورسنت (fluorescent reporters) صورت گرفت. پیش از آغاز فرایند Quantitative PCR، استخراج RNA و تبدیل آن به cDNA و ارتباط مقدار RNA رونویسی شده به میزان بیان ژن A2B بررسی شد. پس از سنتز cDNA، نمونه برای ورود به سیکل‌های پلیمریزه شدن، به نمونه DNA رنگی (SYBR Green) آماده‌سازی و اضافه شد.

در ادامه دستگاه real-time PCR توسط سیستم اپتیکی، خوانش فلورسانتی را شروع و در نهایت گراف به آستانه خود رسیده میزان بیان ژن در هر نمونه بود. از ژن RGap به‌عنوان ژن رفرنس استفاده شد و اعداد حاصل از نمودار تکثیر ژن هدف، در هر نمونه نسبت به ژن رفرنس نرمالیز گردید. برای بررسی Efficiency پرایمرها نمودار استاندارد با استفاده از ۵ غلظت لگاریتمی رسم شد و slop نمودار به دست آمد. مشخصات مربوط به پرایمرها در جدول ۱ مشاهده می‌شود:

در کلیهٔ مراحل با توجه به پروتکل شرکت سازنده (سیناکلون) عمل شد. برای هر یک از نمونه‌ها چرخه آستانهٔ (Ct) در دستگاه Real Time PCR تعیین و بیان ژن A2B موردسنجش قرار گرفت.

روش تجزیه‌وتحلیل اطلاعات

از میانگین و انحراف معیار برای تعیین شاخص مرکزی استفاده شد. نتایج به دست آمده در این مطالعه بر اساس حداقل دو تکرار استوار بود. برای تعیین معناداری اثر متغیرهای مستقل بر بیان ژن A2B و برای بررسی اختلافات بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. برای تعیین معناداری نتایج از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد (سطح معناداری $P<0/05$).

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار بیان ژن A2B در پایان تحقیق محاسبه شد که در جدول ۲ ارائه شده است:
مقایسه بین گروهی بیان ژن A2B با آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه در جدول ۳ مشاهده می‌شود:

جدول ۱- مشخصات مربوط به پرایمرهای طراحی‌شده

ژن	نوع پرایمر	طول نوکلئوتید	Tm (°c)	طول محصول
A2B	TGGCGCTGGAGCTGGTTA	۱۸	۶۱/۳۲	۱۶۰ bp
	GCAAAGGGGATGGCGAAG	۱۸	۵۸/۸۰	
RGap	AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG	۲۲	۶۱/۵۸	۱۲۱ bp
	CATACTCAGCACCAGCATCACC	۲۲	۶۱/۳۲	

جدول ۲- میانگین ± انحراف استاندارد بیان ژن A2B در چهار گروه پژوهش

متغیر	گروه	انحراف استاندارد ± میانگین
A2B	تمرین استقامتی+ ایسکمی	۲۰/۳۱±۱/۳۵
	کنترل- ایسکمی	۲۳/۰۶±۲/۷۵
	داروی آدنوزین+ ایسکمی	۲۱/۱±۰/۰۶
	تمرین استقامتی+ دارو آدنوزین + ایسکمی	۱۸/۵۰±۰/۵۶

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

(P<۰/۰۵) *

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد بین گروه‌ها در بیان ژن A2B تفاوت معنادار وجود دارد (α <۰/۰۵) و مکمل آدنوزین و تمرین استقامتی توانسته است تأثیراتی بربیان ژن A2B داشته باشد. بین گروه کنترل ایسکمی با گروه ایسکمی+تمرین+ آدنوزین دربیان ژن A2B در ایسکمی ریپرفیوژن موش‌های نر صحرایی تفاوت معنادار وجود دارد (P<۰/۰۳۶). معناداری نتایج با آزمون تعقیبی بونفرونی بررسی شدند:

(P<۰/۰۵) *

معناداری تفاوت بین گروه کنترل ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+ آدنوزین + ایسکمی توسط آزمون تعقیبی بونفرونی تایید شد (P<۰/۰۳۷)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل نشان داد میانگین بیان ژن A2B مغز در گروه تمرین استقامتی+ آدنوزین + ایسکمی نسبت به کنترل ایسکمی کاهش نشان داشته است و این کاهش توسط آزمون بونفرونی معنادار گزارش شد. نتایج پژوهش با یافته‌های ویلیامز کارنسکی و همکاران (۲۰۰۹) همسو و با نتایج صید یوسفی و همکاران (۲۰۱۹)، سوینسون و همکاران (۲۰۱۶) و براون و همکاران (۲۰۰۷) ناهمسو بود (۲۴، ۲۳، ۲۲). در این پژوهش فعالیت ورزشی برای کاهش عوامل خطرزا و حفاظت از نورون‌ها در برابر آسیب ایسکمی و برقراری جریان مجدد، وارد عمل شده و با ایجاد اثر حفاظتی نورونی درون‌زا که موجب حیات نورون‌ها در مقابل آسیب‌های ناشی از ایسکمی می‌شود مؤثر بوده است (۲۵). در برخی از گزارش‌ها پیش آماده‌سازی با تمرین استقامتی نیز می‌تواند از طریق کاهش عوامل تشدیدکننده ضایعات مغزی مانند گلوتامات و گیرنده‌های گلوتامات، به ایجاد مقاومت و کاهش ضایعات پس از سکتهٔ مغزی منجر شود (۲۷، ۲۶). همچنین فعالیت ورزشی موجب حفاظت عصبی اندوژن، حفاظت نورون‌ها در شرایط آسیب ایسکمی و خون‌رسانی مجدد، کاهش حجم انفارکت، بهبود بازتوانی عصبی و عملکردی شده است (۲۸). آثار مفید فعالیت ورزشی پس از تحلیل‌های چندگانه همراه با کنترل تغییرات عوامل خطر نیز مشاهده شده است. احتمالاً فعالیت ورزشی به واسطهٔ افزایش مصرف ATP درون سلولی و افزایش سطوح آدنوزین، موجب تحریک و افزایش فعالیت AMPK که حس‌گر انرژی و تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم نورونی است می‌شود.

جدول ۳- نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه بیان ژن A۲B

متغیر	منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P-Value
A2B	بین گروهی	۲۸/۹۹	۳	۹/۶۶	۴/۶۹	۰/۰۳۶*
	درون‌گروهی	۱۶/۴۸	۸	۲/۰۶		
	کل	۴۵/۴۷	۱۱	۲/۰۶		

جدول ۴- نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بونفرونی بیان ژن A۲B در گروه‌های موردتحقیق

گروه‌ها		P-Value
تمرین + ایسکمی	کنترل ایسکمی	۰/۳۹
	آدنوزین + ایسکمی	۱
	تمرین + آدنوزین + ایسکمی	۰/۹۵
کنترل ایسکمی	آدنوزین + ایسکمی	۱
	تمرین + آدنوزین + ایسکمی	۰/۰۳۷*
آدنوزین + ایسکمی	تمرین + آدنوزین + ایسکمی	۰/۳۵

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

افزایش بیان AMPK نیز موجب افزایش HIF-1α خواهد شد و افزایش HIF-1α نتایج نورولوژیک بهتری پس از آسیب ایسکمی به همراه دارد (۲۹). احتمالاً آدنوزین درون‌زا نقش مهمی در سازگاری پیچیده بدن با ورزش داشته باشد (۳۰، ۳۱) و به دلیل تولید سریع، عامل مولکولی ایده آلی برای بسیاری از مکانیسم‌های تنظیمی از جمله ایسکمی ریپرفیوژن معرفی‌شده است (۳۴، ۳۳، ۳۲). نقش گیرنده‌های A2B در تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال (GDNF) نیز قابل‌توجه می‌باشد و پیش درمانی GDNF باواسطه آدنوویروس (Adenovirus) موجب کاهش ضایعه مغزی پس از ایسکمی مغزی شده است (۳۶-۳۵). ساگوارا و همکاران دریافتند ناحیه هیپوکامپ، حساس‌ترین ناحیه مغز نسبت به ایسکمی است که بعد از ۳ دقیقه انسداد کاروتید مشترک خسارت قابل‌ملاحظه‌ای در ناحیه CA1 هیپوکامپ ایجاد می‌شود (۳۷). همچنین پیش‌تر گزارش شده بود ۵ دقیقه انسداد باعث ایجاد ایسکمی کامل در قسمت پیشانی و همچنین مرگ نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ خواهد شد. آدنوزین به‌عنوان یک عامل درمانی پس از سکته مغزی که میزان آسیب مغزی را کاهش می‌دهد، کاندید اصلی برای محافظت از عصب معرفی‌شده است (ویلیامز کارنسکی و همکاران،۲۰۰۹).

مضاف بر این‌که در شرایط ایسکمی نیز تقاضای انرژی و اکسیژن سلولی افزایش می‌یابد (دورنبوس و همکاران ۲۰۱۲) و درنتیجه این افزایش تقاضا، سطح آدنوزین برای اعمال نقش‌های حمایت‌کنندگی افزایش پیدا خواهد کرد. این فرضیه که تمرینات ورزشی از طریق افزایش سطح درون‌زای آدنوزین برگیرنده‌های آدنوزین اثرگذار باشد، در این مطالعه معنادار بود. افزایش آدنوزین از طریق گیرنده‌های خود، اثرات حفاظتی اعمال می‌کند و تزریق داروی آدنوزین موجب افزایش بیان گیرنده A2B شد. سایر عوامل درگیر در کسب نتایج ممکن است ناشی از تفاوت ظرفیت‌های فیزیولوژیکی پایه (ضربان قلب)، استرس وارد شده بر اثر شوک الکتریکی جابجایی حیوانات، کنترل مقدار جریان خون حین مسدود کردن و برقراری خون در شریان‌های کاروتید باشد. البته نوع پروتکل تمرینی، سابقه تمرین قبلی، سابقه استفاده از مکمل‌ها یا داروهای مشابه آدنوزین، نمونه تحقیق (ورزشکاران، بیماران، افراد سالم)، سن و جنسیت هم بر یافته‌های تحقیق مؤثر هستند. همچنین نقش مهم گیرنده‌های A2B در تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول گلیال نیز قابل‌توجه می‌باشد (۳۵). در مطالعه‌ای دیگر نیز مشخص شد که مسدود کردن گیرنده A2B در شرایط آزمایشگاهی، نفوذپذیری اندوتلیال را در پاسخ به هایپوکسی افزایش می‌دهد. همچنین ممکن است حذف A2B منجر به افزایش التهاب و افزایش چسبندگی لکوسیت ها شود (۳۸). تناقض با برخی نتایج را می‌توان چنین توجیه کرد که گیرنده‌های A2B برخلاف سایر اعضای خانواده گیرنده‌های آدنوزین دارای تعداد کمتری بوده و تمایل کمتری نسبت به جذب آدنوزین در مغز دارند و شاید به همین دلیل در تحقیقات سایر محققان کمتر فعال‌شده‌اند (۴۰، ۳۹). البته استفاده از تردمیل برای انجام پروتکل تمرین استقامتی به‌عنوان یک تمرین اجباری ممکن است باعث ایجاد استرس شده باشد و استرس می‌تواند بر روی ساختار پلاستیسیته هیپوکامپ تأثیر منفی گذاشته، باعث افزایش ضایعات ناشی از ایسکمی در موش‌ها شده و تأثیر تمرین استقامتی و آدنوزین را کاهش داده باشد (۴۲-۴۱). سوینسون و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان دادند تمرین اجباری با تردمیل قبل از سکته ایسکمیک اثر معناداری بر کاهش ضایعات مغزی ندارد (۴۰). در همین راستا براون و همکاران (۲۰۰۷) در مطالعات خود نشان دادند در جوندگان تمرین اجباری با استفاده از تردمیل می‌تواند منجر به ایجاد اضطراب و افزایش سطح هورمون استرسی کورتیکوسترون در سرم شود و عواقب ایسکمی و سکته را کاهش ندهد (۲۳). عدم تأثیر راهکارهای درمانی ناشی از واکنش‌های متناقض واسطه‌های التهابی، در مراحل مختلف بعد از ایسکمی هم مشاهده شده است (۴۳،۴۴). نتایج مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داد که مسدود کردن گیرنده A2B در شرایط آزمایشگاهی، نفوذپذیری اندوتلیال را در پاسخ به هیپوکسی افزایش می‌دهد (۴۵). ورزش‌های اجباری و داوطلبانه به‌طور ذاتی متفاوت هستند و اختلاف اساسی بین دو نوع ورزش احتمالاً مسئول اثرات متفاوتی بر مغز پس از سکته ایسکمی است. لذا تمرین اجباری، باعث افزایش رفتارهای اضطرابی شده است که می‌توان گفت عدم تأثیر تمرینات استقامتی در برخی مطالعات به علت همین عوامل ایجادکننده استرس در استفاده از تردمیل برای اجرای پروتکل تمرینی باشد. بر اساس نتایج پژوهش حاضر مشخص گردید ۸ هفته تمرین استقامتی و تزریق داروی آدنوزین موجب کاهش بیان ژن A2B بافت هیپوکامپ مغز موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار شده و تأثیر معنادار داشته است. با توجه به تاثیرآدنوزین درون‌زا، تمرین و تأثیر برگیرنده‌های آدنوزینی پس از آسیب ایسکمی مغزی و با توجه به اینکه مطالعه‌ای در خصوص تأثیر انجام تمرینات ورزشی و آدنوزین به‌صورت اگزوژنیک یافت نشد، تحقیقات بیشتری در این خصوص مورد نیاز است. اثر مداخلات صورت گرفته روی حفاظت نورونی و نیز عملکرد رفتاری موش‌ها مستقیماً ارزیابی نشده است که این مورد از محدودیت‌های پژوهش می‌باشد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های بعدی با استفاده از تمرینات مقاومتی و بی‌هوازی، با میزان دوزهای مصرفی و روش‌های دیگر

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

القای ایسکمی صورت گیرد. همچنین بررسی عوامل التهابی مانند CRP، TNF،ILs همراه بابیان ژن A2B، بررسی در نمونه‌های انسانی و تأثیر جنسیت نیز توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

با تشکر از کلیه دست‌اندرکاران که در انجام این پژوهش ما را یاری فرمودند. این پژوهش دارای تضاد منافع نیست و کد اخلاق به شماره IR.IAU.VARAMIN.REC.1398.010 از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا اخذ شده است.

منابع

1. Goldstein LB, Adams R, Becker K , Furberg CD ,Gorelick PB, Hademenos G , et al. Primary prevention of ischemic stroke. Circulation 2001; 103(1): 163-82.

2. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. Hypertension 2004; 43(1): 25-30.

3. McEwen BS.Stress and hippocampal plasticity. Annu Rev Neurosci 1999; 22: 1-5.

4. Headrick JP ,Peart JN, Reichelt ME, Haseler LJ.Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes 2011; 1808(5): 1413-428.

5. Zadhoush F, Mojtaba Panjehpour. Physiological role of adenosine and its receptors in tissue hypoxia-induced angiogenesis. Physiology and Pharmacology,16(3), 209-221 Autumn 2012 [Article in Persian]

6. Eltzschig HK. Adenosine: an old drug newly discovered. Anesthesiology 2009; 111(4): 904-15.

7. Wang CX,Yang T and Shuaib A. An improved version of embolic model of brain ischemic injury in the rat J Neurosci Methods 2001; 109(2): 147-51.

8. Zheng YQ, Liu JX,Wang JN,Xu L. Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nutritive injury to cerebral micro vessels after global cerebral ischemia. Brain Res 2007; 1138: 86-94.

9. Hosseini M ,Sohrab Hajizadeh, Yaghoub Fathollahi, Mojtaba Golmohammadi, Batoul Erfani, Ali Heidarian Pour .The role of adenosine A2 receptors in regulation of pial vessels blood flow in anesthetized morphine dependent rats. Physiology and Pharmacology, 12(1), 22-30 Spring 2008 [Article in Persian]

10. Adair TH. Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 289(2): 283-96.

11. Haskó G, Pacher P, Vizi S, Peter I. Adenosine receptor signaling in the brain immune system , Trends Pharmacol Sci. 2005; 26(10): 511-16.

12. Liebelt B, Papapetrou P, Ali A, Guo M, Ji X, Peng C, et al. Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by up-regulating heat shock protein-70 (heat shock protein-72) and extracellular-signal-regulated-kinase 1/2. .Neuroscience 2010; 14; 166(4): 1091-100.

13. Svensson M, Rosvall P, Boza-Serrano A, Andersson E, Lexell J, Deierborg T. Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia Neurobiology of stress 2016; 5: 8-18.

14. Shamsaei N,Aboutaleb N,Erfani S, Khaksari M. Effect of Exercise Preconditioning on Memory Deficits and Neuronal Cell Death in the CA3 Pyramidal Cells of the Rat Hippocampus Following Transient Global Cerebral Ischemia. Journal of Ardabil University of Medical Sciences, 2015; 15(3): p. 291-300.

15. Vakili A. Mini-review for methods of induction experimental ischemia stroke: type of model, evaluation ischemic damage and neurological deficit. koomesh. 2006; 8(1): 1-10.

16. Mohammadi M T, Shid Moosavi S M, Dehghani G A. Inhibition of nitric oxide synthase activity improves focal cerebral damage induced by cerebral ischemia/ reperfusion in normotensive rats. Physiol Pharmacol. 2010; 14(1): 23-33.

17. Erfani H, Taheri Kalani AH, Shamsaei N.The protective effect of aerobic training on cognitive impairment and motor dysfunction in male rats following cerebral ischemia.Pars J Med Sci 2017; 15(3): 24-33.

18. Bigdeli MR, Mostafavi H, Gholamzadeh R, Eskandari M. Pretreatment Effect of Erythropoietin on Brain Tissue Water Content after Brain Ischemia Induction by Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO) in Male Wistar Rats.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

Scientific, Research Journal of Zanjan University of Medical Sciences 2015; 24(104): 59-72.

19. Jozaie A, Movahedi M, Khosravi M, Golab F. The effects of adenosine injection after of brain ischemia reperfusion injury on gene expression of NF-kB/p65 and activity level of ROS in hippocampus tissue of male wistar rats. Razi J Med Sci. 2019; 26(2): 74-84.

20. Vakili A ,Mohammad Reza Eianali , Ahmad Reza Bandegi , The protective effects of Saffron against the oxidative damage in a transient model of focal cerebral ischemia in rats, Tehran Univ Med J. 2011; 69(7): 405-12.

21. Seydyousefi M, Fallah mohammadi Z, Moazzami M, Yaghoubi A, Faghfoori Z. Impact of Early Endurance Training on Improvement of Brain Damage in CA1 Region of Hippocampus and Expression of A2A Protein Following Ischemic Stroke in Rats. J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 485-92.(in Persian).

22. Brown DA, Johnson MS, Armstrong CJ, Lynch JM, Caruso NM, Ehlers LB, et al Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it? Journal of applied physiology 2007; 103(6): 1979-85.

23. Williams-Karnesky RL, Stenzel-Poore MP. Adenosine and stroke: maximizing the therapeutic potential of adenosine as a prophylactic and acute neuroprotectant Current neuropharmacology 2009; 7(3): 217-27.

24. Takahashi H, Takada Y, Urano T, Takada A. 5-HT4 receptors in the hippocampus modulate rat , locomotor activity, Hippocampus.2002; 12(3): 304-10.

25. Smith PF,Darlington CL, Zhen Y. The effects of complete vestibular differentiation on spatial memory and the hippocampus in the rat: the Dunedin experience. Multisens Res 2015; 28(5-6): 461-85.

26. Obrenovitch TP. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. Physiological reviews 2008; 88(1): 211-47.

27. Fredholm BB,IJzerman AP,Jacobson KA, Linden J,Müller CE. International Union of Basic and Clinical Pharmacology LXXXI Nomenclature and classification of adenosine receptors an update Pharmacol Rev 2011; 63(1): p1-34.

28. Dornbos III D, Ding Y. Mechanisms of neuroprotection underlying physical exercise in ischemia-reperfusion injury. Brain Injury-Pathogenesis, Monitoring, Recovery and Management: IntechOpen; 2012.

29. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. Am J Cardiovasc 2013; 13: 57-69.

30. Katayama K,Matsuo H,Ishida K, Mori S,Miyamura M:Intermittent hypoxia improves endurance performance and submaximal exercise efficiency. High Alt Med Biol 2003; 4: 291-304.

31. Minami M, Katayama T, Satoh M. Brain cytokines and chemokines : roles in ischemic injury and pain. Journal of pharmacological sciences 2006; 100(5): 461-70.

32. Liu S,Zhang L, Wu Q, Wu Q, Wang T. Chemokine CCL2 induces apoptosis in cortex following traumatic brain injury. Journal of Molecular Neuroscience 2013; 51(3): 1021-9.

33. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, Mutschler H, Haas U, Luft FC, Jordan J:Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. Obesity (Silver Spring) 2010; 18: 116-20.

34. Correia SC,Santos RX, Perry G,Zhu X,Moreira PI, Smith MA. Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection J Alzheimers Dis 2010; 20(2): S475-85

35. Cotman CW, Berchtold NC and LA Christie. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation Trends Neurosci 2007; 30(9): 464-72.

36. Sugawara T, Lewén A, Noshita N, Gasche Y, Chan PH. Effects of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats. Journal of neurotrauma 2002; 19(1): 85-98.

37. Curry A,Guo M, Patel R, Liebelt B, Sprague S,Lai Q,et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation in stroke via tumor necrosis factor-α, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and matrix metalloproteinase-9 activity. Neurol Res 2010; 32(7): 756-62.

38. Clark RS,Kochanek PM, Schwarz MA,Schiding JK,Turner DS,Chen M,et al. Inducible nitric oxide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]

synthase expression in cerebrovascular smooth muscle and neutrophils after traumatic brain injury in immature rats. Pediatr Res 1996; 39(5): 784-90.

39. Cohen-Cory S,Kidane AH, Shirkey NJ,Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity Dev Neurobiol 2010; 70(5): 271-88.

40. Beart PM, O'Shea RD. Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement. Br J Pharmacol 2007; 150(1): 5-17.

41. Mathers JL,Farnfield MM, Garnham AP, Caldow MK, Cameron-Smith D, Peake JM. Early inflammatory and myogenic responses to resistance exercise in the elderly. Muscle & nerv 2012; 46(3): 407-12.

42. Kim SU, de Vellis J.Microglia in health and disease. J Neurosci Res 2005; 81(3): 302-13.

43. Mota BC, Pereira L, Souza MA, Almeida Silva LF, Magni DV, Oliveira Ferreira AP, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation and protects against toxicity induced by traumatic brain injury:behavioral and neurochemical approach. Neurotox Res 2012; Feb 21(2): 175-84.

44. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? Stroke 2006; 37: 2181-188.

45. Carlin JL, Grissom N, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Reyes TM. Voluntary exercise blocks Western diet-induced gene expression of the chemokines CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex. Brain, behavior, and immunity 2016; 58: 82-90.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-08]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.79]