Effect of Endurance Training and Adenosine Injection on CCL_2 Expression in Brain Ischemia-Reperfusion in Male Rats

Mohmad Dehafarin[1], Farah Nameni[2]

1. MSc of Sport Physiology, Department of Physical Education, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad university, Varamin, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6219-9914.

2. Assistant Professor, Department of Physical Education, College of Biological Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad university, Varamin, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-2136725011, Email: nameni@iauvaramin.ac.ir. ORCID ID: 0000-0001-9840-1338.

ABSTRACT

Background and Aim: Regular exercise and proper exercise programs contribute to improvement of physiological function and improve aerobic capacity, blood absorption, and adequate oxygen supply for the brain and muscles. The aim of this study was to evaluate the effect of endurance training and adenosine injection on CCL_2 gene expression after induction of cerebral ischemia reperfusion injury in male rats.

Materials and Methods: This was an experimental study with a post-test design. The study population included Wistar rats. The sample consisted of 40 male rats which, after induction of ischemia, were randomly divided into the following groups: endurance training + adenosine + ischemia, ischemia + adenosine, endurance training + ischemia, and control + ischemia. After induction of ischemia, the animals performed an endurance training program. In the eighth week the rats received daily injection of 1 mg of adenosine. Then, CCL_2 gene expression was measured using laboratory methods. We used mean, standard deviation, Shapiro-Wilks test, Leven test, and one-way analysis of variance ($P \leq 0.05$)for data analysis.

Results: The results showed a significant difference between the control + ischemia group and the adenosine + ischemia group in the expression of the CCL_2 gene. Also there was a significant difference between the control group + ischemia and the endurance training + ischemia group in the expression of the CCL_2 gene. But we found no significant difference between the control group + ischemia and the endurance training group + adenosine + ischemia group in the expression of CCL_2 gene.

Conclusion: Pretreatment with endurance training and adenosine before an ischemic stroke might have regulated CCL_2 gene expression. Exercise and adenosine may be useful prophylactic factors for ischemic stroke.

Keywords: Regular exercise, Brain tissue, Stroke, Nucleoside

Received: Oct 28, 2019 **Accepted:** Jan 24, 2021

How to cite the article: Mohmad Dehafarin, Farah Nameni.Effect of endurance training and adenosine injection on CCL_2 expression in brain ischemia -reperfusion in male rats. SJKU. 2021;26(4):17-29.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / مهر و آبان ۱۴۰۰/۲۹-۱۷

تأثیر تمرین استقامتی و تزریق آدنوزین بر بیان ژن CCL_2 در ایسکمی– ریپرفیوژن مغز موش های صحرایی نر

محمد ده آفرین[۱]، فرح نامنی[۲]

۱.کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد ورامین- پیشوا ، دانشگاه آزاد اسلامی ، ورامین، ایران. کد ارکید: ۹۹۱۴-۶۲۱۹-۰۰۰۱- ۰۰۰۰

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم زیستی ،واحد ورامین-پیشوا ، دانشگاه آزاد اسلامی،ورامین،ایران.(نویسنده مسئول)،تلفن: ۳۶۷۲۵۰۱۱ -۰۲۱

پست الکترونیک: nameni@iauvaramin.ac.ir، کد ارکید: ۱۳۳۸- ۹۸۴۰- ۰۰۰۱-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف : تمرین منظم و برنامه ورزشی مناسب به بهبود عملکرد فیزیولوژیکی کمک می کند و موجب بهبود توان هوازی ، جذب خون و اکسیژن کافی برای مغز و عضلات می شود. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و تزریق داروی آدنوزین بر ژن CCL_2 پس ازایسکمی رپرفیوژن مغزی در رت های نر بود.

مواد و روش ها: روش تحقیق از نوع تجربی با طرح پس آزمون بود. جامعه آماری تحقیق رت با نژاد ویستار بودند. نمونه تحقیق ۴۰ سر رت نر بودند که پس از القای ایسکمیک با روش تصادفی ساده در گروه های: تمرین استقامتی+ آدنوزین+ایسکمی، ایسکمی+آدنوزین، تمرین استقامتی+ایسکمی و کنترل+ ایسکمی قرار گرفتند. پس از القای ایسکمی پروتکل تمرین استقامتی انجام شد. در هفته هشتم هر روز یک میلی گروه آدنوزین+ ایسکمی در بیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود دارد. بین گروه کنترل+ ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+ایسکمی دربیان ژن CCL_2 در ایسکمی-ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود دارد. بین گروه کنترل+ ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+آدنوزین+ایسکمی دربیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود ندارد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، بین گروه کنترل+ ایسکمی با گروه آدنوزین+ ایسکمی در بیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود دارد. بین گروه کنترل+ ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+ایسکمی دربیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود دارد. بین گروه کنترل+ ایسکمی با گروه تمرین استقامتی+آدنوزین+ ایسکمی دربیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن رت های نر تفاوت معنادار وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: احتمالاً پیش آماده سازی با تمرین استقامتی و داروی آدنوزین، پیش از سکته ایسکمی باعث تنظیم بیان ژن CCL_2 شده است. ممکن است تمرین وآدنوزین به عنوان محرک های پیشگیرانه از سکته ایسکمی مفید باشند.

کلمات کلیدی: تمرین منظم، بافت مغز، سکته، نوکلئوزید

وصول مقاله:۹۸/۸/۶ اصلاحیه نهایی:۹۹/۱۰/۲۸ پذیرش:۹۹/۱۱/۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

مقدمه

تمرین منظم و برنامه ورزشی مناسب عاملی مؤثر در جذب خون و اکسیژن کافی برای مغز و عضلات است؛ لذا دستیابی به راهبردهایی که موجب افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر آسیب‌های تحلیل عصبی ناشی از ایسکمی شوند ضروری است. شواهد نشان می دهد فعالیت ورزشی پیشین، یا پیش آماده سازی می تواند علاوه بر تعدیل عوامل خطر به حفاظت عصبی اندوژن و حفظ حیات نورون ها در شرایط آسیب ایسکمی به خون‌رسانی مجدد، کاهش حجم انفارکت، بهبود بازتوانی عصبی و عملکردی منجر شود(۱). پیش آماده‌سازی با تمرینات استقامتی می‌تواند باعث حفاظت نورونی و بیان فاکتورهای رشد عروقی شود؛ اما با این حال به دلیل وجود استرس در ورزش اجباری مانند تردمیل، بهبودی آسیب‌های ناشی از ایسکمیک مغزی مورد بحث است(۲,۳). برخی از مطالعات، در این رابطه، آدنوزین را یک میانجی فیزیولوژیک درون‌زای قوی معرفی کرده‌اند که طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیکی خود را از طریق گیرنده‌های جفت شده‌ی پروتئینG سطح سلول، اعمال می‌کنند. این گیرنده‌ها را گیرنده‌های آدنوزین (Adenosine receptor) می‌گویند که دارای انواع،A1، A2A، A2B وA3 هستند و توسط ژن‌های مجزا کدگذاری می‌شوند(۴,۵). حفاظت عصبی بر اثر مکانیسم های متعددی موجب تقویت شبکه نورونی مغز و افزایش مقاومت در برابر آسیب ناشی از ایسکمی می شود. عوامل درگیر در فراهم کردن سوبسترا، عوامل مؤثر در متابولیزه کردن سوبسترا در درون سلول و تولید آدنوزین تری فسفات (Adenosine 3 phosphate, ATP) بر اثر پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی، می‌تواند موجب کاهش اختلالات متابولیکی و بیوانرژتیکی در نورون ها پس از آسیب ایسکمی و خون‌رسانی مجدد شود و به کاهش آپوپتوز نورونی پس از آسیب ایسکمی منجر شود(۶)؛ لذا استفاده از پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی در افراد مستعد آسیب های ایسکمیک مغز یا افراد دارای 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، به خون‌رسانی مجدد منجر شود(۷). سیستم ایمنی مغز به طور عمده شامل آستروسیت ها، میکروگلیا و سایر سلول‌های ایمنی است و در پاسخ به رویدادهای پاتوفیزیولوژیک مانند ایسکمی، تروما، التهاب و عفونت فعال می شود(۸).کیموکاین ها پروتئین‌هایی هستند که از سلول‌های ایمنی آزاد و به سلول‌های شیمیایی هدایت می‌شوند.پروتئین شیمیایی جاذب مونوسیت (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) CCL_2 است که در خدمت مونوسیت های ماکروفاژها است و هنگام ضایعات ریپرفیوژن (آسیب های ناشی از بازگشت جریان خون به بافت ایسکمی) التهاب و ضایعات اکسیداتیو، بیان ژن آن فعال می‌گردد(۹). بیان ژن CCL_2 تحت اثر آدنوزین است که نوکلئوزیدی پورینی و درون زا است، در شرایط، استرس تولید می شود و در تعامل با گیرنده های G پروتئین به تنظیم عملکرد سیستم ایمنی مغز عمل می‌کند. گزارش ها نشان می دهند CCL_2 توسط میکروگلیای مغزی بیان می شود و به تخفیف بیماری های عصبی کمک می کند(۱۰). یکی از اثرات شناخته شده آدنوزین، توانایی کنترل تومورهای دستگاه عصبی مرکزی در هر دو حالت فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیک است. آدنوزین با چهارگیرنده A1، A2A، A2B وA3 در تعامل است(۱۱). در واقع فعال سازی برخی از این گیرنده ها تشدید و آسیب مغزی تخفیف می یابد. آدنوزین در محافظت عصبی و تمرکز مغز مؤثر است. در واقع سیگنالیک آدنوزین برای کنترل جریان اطلاعاتی بین سلول های عصبی در مغز طراحی شده است. آدنوزین در غلظت های 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، محرک ها و فعالیت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

بیش از حد عصبی باعث افزایش شدید غلظت آدنوزین خارج سلولی می شود که نقش مهمی در کنترل ضایعات بعدی بافت دارد. در برخی موارد، تحریک گیرنده آدنوزین سبب آسیب بافتی می شود(۱۲,۱۳). لیبلت و همکاران (۲۰۱۰) به بررسی اثر پیش آماده‌سازی ورزشی بر کاهش اثرات ایسکمی پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد مدت زمان بیشتر ورزش برای کاهش عوارض ناشی از سکته کافی نبوده است(۱۴,۱۵). سوینسون و همکاران (۲۰۱۶) نیز تأثیر تمرین ورزشی بر آسیب مغزی پس از القای ایسکمی گلوبال مغزی را بررسی کردند. با استفاده از تردمیل اجباری پس از القای ایسکیمی، میزان اضطراب، افسردگی و رفتارهای شناختی مطالعه شد. نتایج آن ها نشان داد تردمیل اجباری موجب پاسخ استرس شده است و افزایش اضطراب با افزایش سطح کورتیکوسترون همراه است(۱۶،۱۷)؛ لذا برای تعیین تأثیر تمرینات استقامتی و مصرف آدنوزین بر ایسکمی مغزی این سؤال مطرح است که آیا تعامل ورزش و دارو می‌تواند موجب تغییرات و هم افزایی ژن CCL_2 گردد؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی و تزریق داروی آنوزین بر شاخص ژن CCL_2 بافت مغز پس از ایسکمی –رپرفیوژن مغزی در موش‌های صحرایی ویستار نر بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تحقیق تجربی و در شرایط آزمایشگاهی محض و ازنظر هدف کاربردی بود. جامعه آماری موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰ـ ۸ هفته‌ای با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم بودند که از مرکز تحقیقات حیوانات کرج خریداری و در یک طرح پس‌آزمون تحت تأثیر تمرین استقامتی و آدنوزین قرار گرفتند. برطبق اصول اخلاقی کار کردن با حیوانات آزمایشگاهی، ۴۰ سر موش صحرایی به عنوان نمونه تحقیق تهیه وآماده شدند. شرایط محیطی با دمای ۳±۲۲ و رطوبت ۵۵ـ ۴۵ درصد کنترل شد. سپس آن‌ها به شکل تصادفی ساده در ۴ گروه ۱۰ تایی: گروه کنترل/ ایسکمی)، گروه ایسکمی/ تمرین استقامتی، گروه داروی آدنوزین/ ایسکمی و گروه تمرین استقامتی/داروی آدنوزین/ایسکمی تقسیم و در قفس های جداگانه قرار گرفتند. موش‌ها در طی مراحل تحقیق در قفس‌های پلی کربنات شفاف در ابعاد ۱۵ ×۱۵ × ۳۰، میانگین دمای ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد ساخت شرکت رازی راد، نگهداری شدند. شرایط زیستی موش‌ها با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق طراحی شد و دوره ۱۲ ساعته خواب و بیداری بودند. رطوبت هوای خانه موش ۵±۵۰ درصد با تهویه مناسب کنترل شد. غذای آن ها، از شرکت خوراک دام به‌پرور کرج تهیه شد که به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن هر موش ۵ گرم غذا بر اساس وزن کشی هر هفته یک بار، در قفس قرار داده می شد. در این پژوهش آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داشت. آدنوزین ساخت کشور انگلستان و شرکت Wockhardt با حجم mg/mL ۳ تهیه و در هفته ی آخر در گروه‌های تمرین، آدنوزین به مقدار Mg/ml/Kg ۰/۴ روزی یک بار به هر رت بصورت زیر صفاقی، ۳ ساعت قبل از تمرین تزریق می شد(۱۸). پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی از موش ها در حالت ناشتایی نمونه گیری خون انجام شد.

برنامه تمرینی:

ابتدا ۵ موش صحرایی به صورت گروه مطالعه مقدماتی و پایلوت برنامه تمرینی را به مدت ۳ جلسه آشنا سازی و ۵ جلسه فعالیت اصلی اجرا کردند. مبنای شدت فعالیت ورزشی در این مطالعه بر اساس مطالعاتی طراحی شده قبلی بود. اختصاصات آن شامل: ۳۰ متر سرعت در دقیقه،۷۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی رت ها و با توجه به مدل استاندارد Vo_2max در مطالعه ی بدفورد می شد. موش های صحرایی در سرعت ۴۳/۸ به حداکثر اکسیژن مصرفی می رسیدند؛

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

بنابراین در این مطالعه گروه های تمرینی به مدت ۱ هفته برای ۳ روز متناوب به منظور آشنا سازی با فعالیت ورزشی و دستگاه تردمیل با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه (تقریباً ۴۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی) تمرین کردند. پس از تائید برنامه، بعد از یک روز استراحت پروتکل ۵ جلسه در هفته اجرا شد. با توجه به رعایت اصل افزایش تدریجی شدت و حجم تمرین، تمام موش های گروه های تمرین، پروتکل تمرین استقامتی را با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و مدت ۲۰ دقیقه در هفته ی اول شروع را انجام دادند و به تدریج به سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و مدت ۵۰ دقیقه با شیب ۱۰ درجه در هفته هشتم رسید؛ که معادل ۷۰٪ حداکثر اکسیژن ارزیابی شده در مطالعه ی بدفورد به عنوان شدت مورد نظر در گروه های تمرین استقامتی در نظر گرفته شد. البته پروتکل تمرینی دارای مرحله گرم کردن هم بود. مرحله ی گرم کردن برنامه دویدن به مدت ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه و بدنبال آن به مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در نظر گرفته شد و همچنین پس از اجرای تمرین اصلی در هر گروه، رت ها به مدت ۱ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه و سپس مدت ۲ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه، در پروتکل سرد کردن شرکت داشتند(۲). به منظور تعیین ظرفیت رت های جراحی شده، آزمون تعیین Vo_2max به عمل آمد. از هیچ گونه شوک الکتریکی یا تحریک دیگری به جز لمس کردن و مالیدن دم به عنوان محرک استفاده نشد. رت های هر گروه پس از آشنایی با محیط جدید و فعالیت بر روی تردمیل به طور تصادفی به گروه های مورد نیاز تقسیم شدند. برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته بود که شامل یک پروتکل تمرینی فعالیت استقامتی (هوازی تناوبی):۵ جلسه در هفته، ۶ ست ۲/۵ دقیقه ای،۲ دقیقه استراحت در هر ست و ۴۰m/min سرعت (تمرین موش) در نظر گرفته شد(جدول ۱). تردمیل مورد استفاده، ۱۰ لاینه از شرکت پیشرو اندیشه صنعت تنها، ساخت ایران بود و شدت تمرین به وسیله ضربان سنج (Polar/ فنلاند) کنترل می شد. پروتکل تمرین بر اساس اصول علمی انجمن امریکایی طب ورزشی در نظر گرفته شد و به منظور رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات از جریان الکتریکی برای ادامه فعالیت موش ها استفاده نشد.

جدول۱. پروتکل تمرین استقامتی

متغیر / زمان	مدت تمرین	سرعت تمرین	شیب تردمیل
هفته اول	۱۵ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه	صفر
هفته دوم تا هفتم	به تدریج افزایش	به تدریج افزایش	صفر
هفته هشتم	۶۰ دقیقه	۳۰ متر بر دقیقه	۱۰ درجه

روش اجرا:

ابتدا القای ایسکمیک صورت گرفت. قبل از انجام جراحی اقدامات بهداشتی و ایمنی و رفتاری (حرکت طبیعی اندام‌ها) اجرا شد. سپس با توجه به پایلوت انجام شده برای بررسی مقدار آسیب دیدگی ناشی از مدت زمان انسداد شریان ها و نیز بواسطه ی بررسی بهتر و دقیق‌تر فعالیت استقامتی و آدنوزین، شریان های مشترک کاروتید پس از مشاهده و جدا شدن از عصب واگ با استفاده از گیره های میکرو سرجری به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شد. ایسکمی با انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک(Common Carotid Artery, CCA) صورت گرفت(۹). جهت ایجاد ایسکمی موضعی در موش های صحرایی انسداد شریان میانی مغزی با روش فیلامنت صورت گرفت.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

ابتدا موش‌های صحرایی با کتامین/ زایلازین (کتامین ۱۰ ٪ با دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و زایلازین ۲٪ با دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) ساخت کشور هلند در شرکت Alfasan بی‌هوش شدند. هر موش صحرایی بر روی میز جراحی مخصوص ثابت، قرار گرفت، 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 شد. به 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 بخیه به صورت دائمی بسته شوند در غیر این صورت حین جراحی ممکن است خونریزی از رگ‌ها به شدت ایجاد شده و سبب مرگ حیوان شود(۱۹). 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(Internal Carotid Artery, 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(۱۰). بدین ترتیب جریان خون در شریان میانی مغز قطع و در ناحیه ای 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.بعد از اتمام دوره ایسکمی، نخ نایلون به آرامی خارج و جریان خون مجدداً در شریان میانی مغز و منطقه ایسکمی برقرار شد(۱۲, ۱۱). پس از پایان زمان، میکروسرجری ها برداشته و جریان خون شریان مشترک برقرار شد. به منظور بررسی میزان آسیب دیدگی و ضایعه ناشی از ۴۵ دقیقه ایسکمی رپرفیوژن مغزی در اندام، از آزمون حسی حرکتی Ladder walking test، یک ساعت پس از ایسکمی انجام شد. پس از القای ایسکمیک موش ها در گروه های خود قرار گرفتند. گروه کنترل/ ایسکیمی بدون فعالیت و مصرف آدنوزین به مدت ۸ هفته در قفس ها نگهداری شدند.گروه تمرین استقامتی/ایسکمی پس از القای ایسکمیک فقط به انجام تمرین استقامتی در پروتکل طراحی شده پرداختند. گروه ایسکمی/ آدنوزین پس از القای ایسکمیک در هفته هشتم هر روز یک میلی‌گرم آدنوزین به آن‌ها تزریق شد. انتخاب دوره و دوز تزریقی بر اساس۵۰٪ LD یا دوز کشنده تعیین شد(۱۸).گروه تمرین استقامتی/ آدنوزین/ ایسکمی پس از القای ایسکمیک به انجام فعالیت استقامتی و پروتکل طراحی شده پرداختند و در هفته هشتم هر روز یک میلی گرم آدنوزین به آن‌ها تزریق شد. تمرین با رعایت اصل افزایش تدریجی و تزریق دارو به صورت سرنگ های آماده تزریق بودند و موش‌هایی که از طریق انسداد شریان کاروتید به صورت گلوبال دچار ایسکمی شده بودند از طریق آزمون رفتاری سنجش و اندازه گیری شد.

هشت هفته پس از القای ایسکمیک و پروتکل تمرین و پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرینی، نمونه گیری خون از موش ها (توسط تکنسین های ماهر) در حالت ناشتایی انجام شد(۱۹). موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰mg/kg) و زایلازین (mg/kg ۵ـ۳) بی‌هوش شدند. 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 به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. برای هموژن‌کردن بافت ابتدا بافت مورد نظر از فریزر خارج و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم وزن‌کشی شد. سپس بافت داخل لوله آزمایش فالکون ۱۵ قرار داده شد و به نسبت هر ۰/۵ گرم بافت مقدار ۲۰۰ میکرولیتر از محلول لیز کننده تک فازی ساخت شرکت ویراز طب ایران استفاده شد.

با استفاده از هموژنایزر به مدت پنج دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه بافت هموژن گردید. محلول به دست‌آمده به

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول رویی توسط سمپلر به داخل میکروتیوب منتقل و رسوب باقیمانده دور ریخته شد. با استفاده از روش های آزمایشگاهی نمونه های خون اخذ و بیان ژن CCL_2 در بافت مغز رت ها اندازه گیری شد. اندازه گیری بیان ژن اندازه گیری بیان ژن با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ یا Livak صورت گرفت(۲۰). برای سنجش تعداد کپی های ژن هدف و مرجع از روش مقایسه ای سیکل آستانه استفاده شد. در نهایت میزان $^{-\Delta\Delta CT}$ ۲ با نسبت ژن هدف به ژن مرجع مقایسه می شود. جداسازی RNA با به کار بردن کیت:

QIAGEN (Rneasy Mini Kit (50)

به شماره کاتالوگ ۷۴۱۰۴ طبق دستور العمل شرکت سازنده انجام شد. برای ساخت cDNA از کیت QuantiTect Reverse Transcription Kit cDNA synthesis (Qiagen) طبق دستور العمل شرکت سازنده به صورت Real Time PCR استفاده شد. برای اندازه گیری میزان بیان ژنی از دستگاه:

Thermal Cycler™ BIO RAD (C1000)

استفاده شد. برنامه زمانی گرمایی دستگاه در سه مرحله انجام شد. مرحله اول که منجر به دناتوره شدن مولکول های DNA و فعال شدن آنزیم پلی مراز می گردد، 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 می توانند دوباره به یکدیگر متصل شوند؛ ولی این اتفاق نمی افتد؛ زیرا مخلوط حاوی مقدار بیشتری مولکول‌های کوچک DNA به نام پرایمر (Primer) است که معمولاً از ۲۵–۱۸ باز آلی تشکیل شده اند و به DNA تک رشته ای الگو متصل می شوند. دمای اتصال در حدود ۳ الی ۵ درجه پائین تر از نقطه ذوب پرایمرها است. همیشه A با T و G با C جفت می شود؛ بنابراین پیوندهای هیدروژنی پایدار فقط زمانی شکل می گیرد که سکانس پرایمر و رشته الگو مکمل یکدیگر باشند و رشته الگو همیشه توالی بازی رشته مقابل را تعیین می کند. مرحله ی نهایی جهت ترسیم منحنی تفکیک (Dissociation Curve) یا منحنی ذوب به صورت ۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی گراد، با افزایش ۰/۵ درجه در مدت ۵ ثانیه انجام شد. واکنش های Real-Time PCR در حجم نهایی۱۰ میکرولیتر در پلیت های ۹۶ چاهکی انجام شدند. بررسی‌های کمی بیان ژن از روش Real-time RT-PCR با تکنیک Quantitative PCR استفاده شد. بررسی تکثیر قطعات DNA هم زمان با انجام آزمایش و با استفاده از گزارش گرهای فلوئورسنت(reporters fluorescent) 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 سیکل های پلیمریزه شدن، به نمونه DNA رنگی (SYBR Green) آماده سازی و اضافه شد. در ادامه دستگاه real-time PCR توسط سیستم اپتیکی، خوانش فلورسانتی را شروع و در نهایت گراف به آستانه خود رسیدکه میزان بیان ژن در هر نمونه بود. از ژن RGap به عنوان 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 (۲۱).

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات:

از میانگین و انحراف معیار برای تعیین شاخص مرکزی استفاده شد. بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها که در نهایت تعیین کنندۀ انتخاب آزمون‌های پارامتریک و غیرپارامتریک است، از طریق آزمون شاپیروویلک و با استفاده از آزمون لوین تجانس واریانس مشخص گردید. نتایج به دست آمده در این مطالعه بر اساس حداقل دو تکرار استوار است. برای تعیین معنی‌داری اثر متغیرهای مستقل بر متغیرهای وابسته تحقیق و برای بررسی اختلافات بین‌گروهی از آزمون تحلیل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

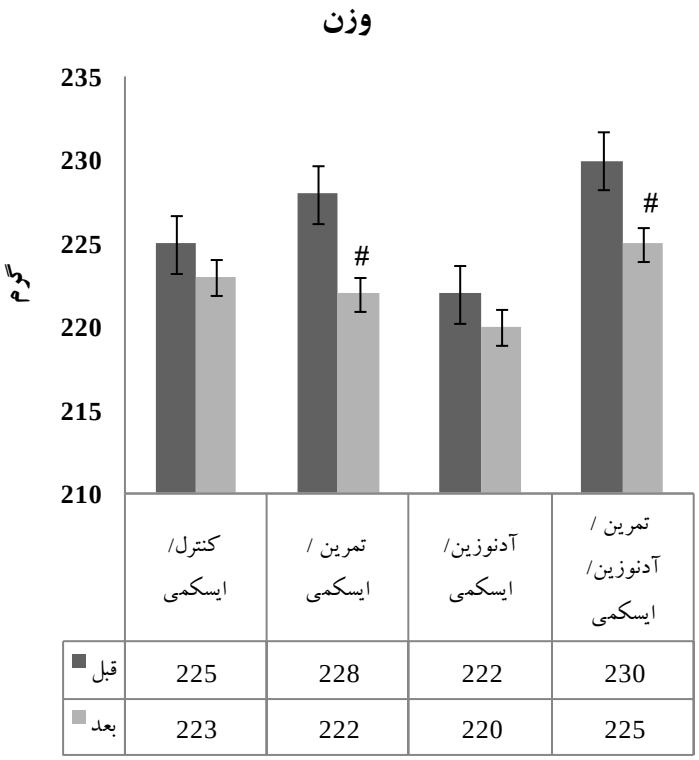
[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

واریانس یک طرفه استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزارSPSS نسخه۲۲ صورت گرفت.برای تعیین معناداری نتایج ازآزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد (P<۰/۰۵).

یافته‌ها

بعد از القای ایسکمی و بعد از ۸ هفته انجام پروتکل تمرینی و تزریق آدنوزین،تغییرات میانگین وزن موش ها در میان چهار گروه آزمایشی مقایسه شد که در نمودار ۱ ارائه شده است.

مقایسه میانگین وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های آزمایشی در هر ۴ گروه کاهش وزن را نشان داد. با استفاده از آزمون t همبسته تغییر وزن موش ها در قبل و پس از دوره تحقیق مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد این کاهش وزن فقط در گروه تمرین استقامتی/ ایسکمی (P=۰/۰۴۴) و گروه تمرین استقامتی/ داروی آدنوزین/ ایسکمی (P=۰/۰۱۲) معنادار بوده است (P<۰/۰۵) که احتمالاً ناشی از انجام پروتکل تمرین استقامتی در این دو گروه باشد و ایسکمی نیز احتمالاً در رساندن اکسیژن مصرفی و واکنش های متابولیکی و انرژی زایی تأثیر داشته است (نمودار ۱).



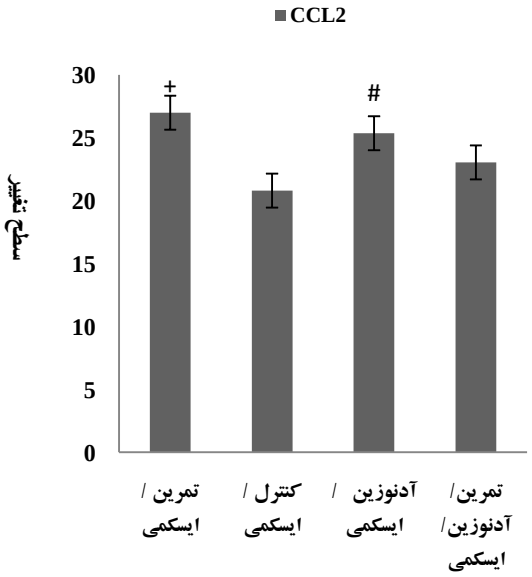
نمودار ۱. بررسی و مقایسه وزن موش های صحرایی در گروه های آزمایش.
 # : P< ۰/۰۵ کاهش معنادار وزن در گروه تمرین /آدنوزین /ایسکمی و گروه تمرین / ایسکمی نسبت به قبل از دوره پروتکل تمرینی و مکمل یاری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17] [Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

تغییرات میانگین بیان ژن CCL_2 در میان ۴ گروه آزمایشی در نمودار ۲ مقایسه و ارائه شده است. نتایج آزمون شاپیرو ویلک نشان داد متغیرهای پژوهش نرمال هستند. آزمون لوین نیز تجانس واریانس ها را تائید کرد. مقایسه بین گروهی با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد بین گروه‌ها در متغیر CCL_2 تفاوت معناداری وجود دارد($P<۰/۰۵$) و مکمل آدنوزین و تمرین استقامتی توانسته است تأثیراتی بر متغیرهای وابسته داشته باشد ($P=۰/۰۰۰۱$). نتایج آزمون بونفرونی نشان داد، بین گروه آدنوزین/ایسکمی با گروه کنترل/ ایسکمی در بیان ژن CCL_2 در ایسکمی- ریپرفیوژن موش های نر افزایش معنادار وجود داشت ($p=۰/۰۰۴$). بین گروه تمرین استقامتی/ایسکمی با گروه کنترل/ایسکمی در بیان ژن CCL_2 نیز افزایش معنادار مشاهده شد($P=۰/۰۰۰۱$). بین گروه کنترل/ایسکمی باگروه تمرین استقامتی/ داروی آدنوزین/ایسکمی دربیان ژن CCL_2 در ایسکمی-ریپرفیوژن موش های نر تفاوت معنادار وجود نداشت ($P= ۰/۱۴۴$)(نمودار ۲).



نمودار۲. بررسی و ثبت میزان تغییرات بیان ژن CCL_2 در گروه‌های مختلف
 # : $P < ۰/۰۵$ افزایش معنادار بیان ژن CCL_2 در گروه مصرف کننده داروی آدنوزین/ ایسکمی نسبت به گروه کنترل/ ایسکمی
+ : $P < ۰/۰۵$ افزایش معنادار بیان ژن CCL2 درگروه کنترل/ ایسکمی نسبت به گروه تمرین/ ایسکمی.

بحث

نتایج پژوهش نشان داد فعالیت ورزشی می تواند موجب افزایش بیان ژن CCL_2 شود(۲۲). افزایش بیان ژن CCL_2 تحت تأثیر ماکروفاژها و سلول های ماهواره‌ای است و نقش بیان ژن CCL_2 با نفوذ ماکروفاژها صورت گرفته و افزایش موضعی در بیان ژن ممکن است ناشی از سلول‌های ایمنی باشد (ماترس و همکاران ۲۰۱۲). القای بیان ژن CCL_2 هنگام فعالیت ورزشی حاد ممکن است به علت ترمیم و سازگاری بافت های آسیب دیده باشد(۲۳). در این پژوهش پروتکل تمرینی بسیار شدید نبوده؛ ولی احتمالاً به دلیل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]
[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

همین فعالیت، بیان ژن CCL_2 در گروه تمرین استقامتی/ ایسکمی نسبت به گروه کنترل/ ایسکمی افزایش نشان داشته است(۲۴). یافته های متناقض با نتایج این پژوهش شاید ناشی از اثرات کاهشی کیموکاین ها به دنبال تمرینات ورزشی باشد(۲۳) که مانع افزایش بیان ژن CCL_2 در مغز خواهد شد(۲۵). همچنین احتمالاً تمرین استقامتی با افزایش هایپوکسی و متابولیت ها باعث افزایش درون زاد آدنوزین و بیان ژن CCL_2 شده است. البته نوع پروتکل تمرینی، سابقه تمرین قبلی، سابقه استفاده از مکمل‌ها یا داروهای مشابه آدنوزین، نمونه تحقیق، سن و جنسیت هم می‌توانند از عوامل مؤثر در یافته‌های تحقیق باشند. البته پیش آماده‌سازی با تمرین استقامتی بر بیان ژن CCL_2 در ناحیهCA1 هیپوکامپ پس از سکته ایسکمیک-ریپرفیوژن مغزی هم مؤثر است(۲۶,۲۷). شواهد نشان داده است انجام فعالیت ورزشی علاوه بر تعدیل عوامل خطر ابتلا به سکته ایسکمی، اثرات توان‌بخشی عصبی نیز دارد(۱) و می‌تواند به عنوان عاملی برای حفاظت عصبی و حفظ حیات نورون‌ها قبل از ایسکمی و در شرایط آسیب ایسکمی عمل کند(۴).

در مورد اثرات آدنوزین بر بیان ژن CC2 و افزایش معنادار بیان ژن در گروه داروی آدنوزین/ ایسکمی می توان گفت نوع گیرنده آدنوزین در ایجاد نقش آدنوزین مؤثر هستند. زمانی که گیرندهA3 آدنوزین فعال شود CCL_2 افزایش خواهد یافت و زمانی که گیرنده A2A و A2 و A2B فعال شوند بیان CCL_2 سرکوب خواهد شد. شاید بتوان اثر آدنوزین را از طریق گیرندهA3 توجیه کرد که برخلاف سایر گیرنده ها عمل می‌کند(۲۸).گیرنده‌های آدنوزین A3 عمدتاً به پروتئین های Gi وصل می شوند و از آنجا که پروتئین های Gi واسطه ای برای انتشار CCL_2 در هستند به نظر می‌رسد، دلیل اثرات متفاوت آدنوزین بر CCL_2 این واسطه باشد. یک احتمال دیگر این است که تولید آدنوزین وابسته به میزان استفاده از ATP است، در شرایط استرس‌زایی مانند انجام فعالیت ورزشی، افزایش میزان استفاده از ATP در هر واحد زمان، سطوح آدنوزین را افزایش خواهد داد(۲۹). به نظر می‌رسد در شرایط سکته ایسکمی مغزی تقاضای انرژی و اکسیژن سلولی افزایش می-یابد و در نتیجه این افزایش تقاضا، سطح آدنوزین برای اعمال نقش های حمایت کنندگی افزایش پیدا خواهد کرد (۳۰). آدنوزین با تنظیم عصبی درون‌زا خواص نوروپروتکتیو خود را اعمال می‌کند و با اثرات نظارتی که بر تکثیر، بقا و مرگ سلولی دارد، احتمالاً از طریق مهار پاسخ‌های التهابی/کیموکاینی باعث بهبود آپوپتوز خواهد شد(۳۱,۳۲). همچنین آدنوزین درون زا از طریق گیرنده‌های خود، التهاب و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی التهاب را سرکوب می‌کند و نیز با سرکوب بیان گلومرولی کیموکاین CCL_2 از بافت‌های آسیب دیده در برابر التهاب حاد و مزمن محافظت می‌کند(۲۲). مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از پیش آماده‌سازی با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است؛ اما مطالعات انجام شده مکانیسم‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که می توان به تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغزوکاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اشاره کرد(۳۳).

عدم تغییر معناداردرگروه تمرین استقامتی/آدنوزین/ایسکمی می توان گفت، نورون های ناحیه CA1 هیپوکامپ به طور خاص حساس‌ترین ناحیه به آسیب ایسکمی/ هایپوکسی هستند که ۵ دقیقه پس از انسداد کاروتید مشترک باعث ایجاد ایسکمی کامل در ناحیهCA1 هیپوکامپ خواهد شد. انجام تمرین استقامتی و تزریق آدنوزین به طور مجزا موجب افزایش آدنوزین و تولید بیان ژن CCL_2 می شوند. در گروه تمرین استقامتی/آدنوزین/ایسکمی شاید تمرین موجب افزایش شده باشد؛ ولی با تزریق آدنوزین برون زاد، تولید درون زاد آن مهار شده است و اثر مهاری استفاده از آدنوزین موجب افزایش کمتر بیان ژن CCL_2 در این گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

شده باشد. به دنبال سکته ایسکمیک مغزی، آبشاری از وقایع اولیه مولکولی شروع می‌شوند که باعث تشدید آسیب ناشی از ایسکمی خواهند شد(۹).آزاد سازی گلوتامات و استفاده ازآنتاگونیست‌های گلوتامات نیز دارای اثر حفاظت عصبی می باشند و به طور بالقوه موجب افزایش مقاومت در برابر ایسکمی می شوند(۳۴,۳۵). احتمالا آدنوزین می تواند یکی از این آنتاگونیست ها باشد(۳۶). همچنین در بین کیموکاین ها، CCL_2 یک میانجی عصبی التهابی است و می تواند نقش مهمی در پاسخ التهابی ناشی از ایسکمی ایجاد کند.درگیر شدن CCL_2 با پاسخ های التهابی مانع گسترش آسیب مغزی ناشی از ایسکمیک می شود و بیان ژن CCL_2 در برخی از انواع نورون ها و آستروسیت ها، ممکن است درمان موثر در ایسکمی مغزی باشد(۳۶). تعیین ظرفیت های فیزیولوژیکی پایه(ضربان قلب)، تأثیر استرس وارد شده بر اثر شوک الکتریکی جابجایی حیوانات، تأثیر کنترل مقدار جریان خون حین مسدود کردن و برقراری خود در شریان‌های کاروتید از عوامل مؤثر در عدم مطابقت نتایج با یافته‌های سایر محققان می‌باشد. پیشنهاد می شود تأثیر سیگنالینگ از طریق گیرنده‌های آدنوزین، همراه با عوامل التهابی مانندCRP/ILs/TNF (Tumor necrosis factor, C-reactive protein, Interleukins,) و روش‌های تمرینی تناوبی و قدرتی بر بیان ژن CCL_2، در مطالعات آتی بررسی شوند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که پیش آماده‌سازی با تمرین استقامتی و داروی آدنوزین، پیش از سکته ایسکمی به طور قابل توجهی باعث تنظیم عوامل کیموکاینی خواهد شد. ممکن است زمانی که تمرین وآدنوزین به عنوان محرک‌های پیشگیرانه از سکته ایسکمی استفاده شوند، اثرات سینرژیک محافظتی پس از ایسکمی داشته باشند و به عنوان یک روش مؤثر در کاهش عوارض مغزی ناشی از ایسکمی مورد توجه باشند.

تشکر و قدردانی

از همه دست اندرکارانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند کمال تشکر را داریم. این مقاله مستخرج از پایان‌نامه است و تأمین‌کننده منبع مالی نویسندگان مقاله بوده اند. کد اخلاق به شماره IR.IAU.VARAMIN.REC.1398.002 از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا اخذ شده است. هیچ تعارض منافعی با فرد یا دستگاهی برای انتشار این مقاله وجود ندارد.

منابع

1. Gang Hu, 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. Hyp J. 2004;43(1):25-30.
2. Momeni M, Nikseresht A, Akbari Z, Daneshi A, Pourkhalili KH. Delayed Effects of Remote Limb Ischemic Preconditioning on Maximum Oxygen Consumption,Lactate Release and Pulmonary Function Tests in Athletes and Non Athletes. Iran South Med J .2016;19(5):819-831.[Article in Persian]
3. Rahimi M, Asgari AR, Khoshbaten A. The Role of Exercise Preconditioning in Cardio protection against Ischemia Reperfusion. Injury Physio and Pharm. 2014;18(2),122-143.[Article in Persian]
4. Headrick JP, Peart JN, Reichelt ME, Haseler LJ. Adenosine and its receptors in the heart:regulation, retaliation and adaptation. Bioc Biop Acta (BBA)-Bio membranes.2011;1808(5):1413-1428.
5. Pedata F , Pugliese AM, Coppi E, Dettori I, Maraula G, Cellai L, et al.Adenosine A2A Receptors Modulate Acute Injury and neuro-inflammation in Brain Ischemia.Med of Infla. 2014; 805198. doi: 10.1155/2014/805198.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

6. Jesse L, Grissom CN, Pinilla FG , Reyes TM. Voluntary exercise blocks Western diet-induced gene expression of the chemokine CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex. Brain Behav Immun. 2016;58:82–90.
7. Zadhoush F, Panjehpour M. Physiological role of adenosine and its receptors in tissue hypoxia-induced angiogenesis. Physio and Pharm. 2012;16(3):209-22.[Article in Persian]
8. Miyatake S, Bilan PJ, Pillon NJ and Klip A. Contracting C2C12 myotubes release CCL2 in an NF-B-dependent manner to induce monocyte chemoattraction. Am J Physiol Endoc Metab.2016; 310:160-170.
9. Bansal S, Sangha KS, Khatri P. Drug treatment of acute ischemic stroke. Am J Cardiovasc. 2013; 13:57–69.
10. Shahraki A. Inotropic Glutamate Receptors and their Role in Neurological Diseases. J Kerman Univ Med Sci. 2010;17(4):361-78.[Article in Persian]
11. Sachdeva S, Gupta M. Adenosine and its receptors as therapeutic targets. Saudi Pharmac J. 2013; 21(3):Pages 245-253.
12. López-Cruz L, Salamone JD, Correa M. Caffeine and Selective Adenosine Receptor Antagonists as New Therapeutic Tools for the Motivational Symptoms of Depression. Front Pharmacol. 2018;9: 526.
13. Sun Y , Huang P. Adenosine A2B Receptor:From Cell Biology to Human Diseases. Front Chem. 2016;4:37.
14. Liebelt B, Papapetrou P, Ali A, Guo M, Ji X, Peng C. 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.Neuro. 2010;166(4):1091-100.
15. Shamsaei N, Rajabi H, Aboutaleb N. Exercise Preconditioning Reduces Spatial Memory Disorder Induced by Cerebral Ischemia Via Increasing the Expression of Neurotrophins In Rat hippocampus. Spor Physio. 2017;9(34):63-78.[Article in Persian]
16. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. Neurorehabil Neu Rep .2015;29(6):577-89.
17. Yazdi AB, Homaee HM, Peeri M. The Effect of Endurance Exercise and Adenosine Consumption on UCP1 Gene Expression in the Visceral Adipose Tissue of Obese Male Rats . Iran J of Diab and Obes. 2018;10:80-87.[Article in Persian]
18. 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.
19. Allahtavakoli M, Moloudi R,Ebrahim Rezvani M, Shamsizadeh A. Effect of Morphine Withdrawal Syndrome on Cerebral Ischemia Outcome in Rats. Iran J of Basic Med Sci. 2011;14(1):1-8.
20. Khajvand R, Ismaili A, Nazarian F, Latifi F, Mohammad A. Shutting down the expression of codeine reductase gene by virus-induced silencing in anemone (Papaver somniferum L). Cel and Tiss. 1395; 7 (4): 407-415.
21. Shafie A, Moradi F, Izadpanah E, Mokarizadeh A, Raman Moloudi M, Nikzaban M, et al. Neuroprotection of donepezil against morphine-induced apoptosis is mediated through Toll-like receptors. Eur J of Pharm.2015;764:292-297.
22. 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.
23. 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):407-412.
24. Hubal MJ, Devaney JM, Hoffman EP, Zambraski EJ, Dressman HG, Kearns AK, et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. J Appl Physiol. 2010;108:1651–1658.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]

25. Carlin JL, Grissom N, Ying Z,Gomez-Pinilla F, Reyes TM. Voluntary exercise blocks Western diet-induced gene expression of the chemokine CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex. Brain beh and immu. 2016;58:82-90.
26. Barjaste Yazdi A, Azarbayjani MA, Matin Homaee H,Peeri M, Torabi F, Ramezani Z. The effect of endurance training and adenosine consumption on the a1ar gene expression in the visceral adipose tissue of obese male rats. Metab and Exe bio annual J. 2018;7(2):115-125.[Article in Persian]
27. Chen JF, Eltzschig HK and Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets what are the challenges. Nat Rev Drug Discov.2013;12(4):265–286.
28. Novitskiy SV, Ryzhov S, Zaynagetdinov R, Goldstein AE, Huang Y, Tikhomirov OY, et al. Adenosine receptors in regulation of dendritic cell differentiation and function. Blood.2019;112(5):1822-1832.
29. Simpson RE, Phillis JW.Adenosine in exercise adaptation. Brit j of sports med. 1992;26(1):54-58.
30. Roque FR, Soci UPR,Angelis KD,Coelho MA,Furstenau CR,Vassallo DV, et al. Moderate exercise training promotes adaptations in coronary blood flow and adenosine production in normotensive rats. Clinics. 2011;66(12):2105-2111.
31. Yahiaoui L, Gvozdic D, Danialou G, Mack M, Petrof BJ. CC family chemokines directly regulate myoblast responses to skeletal muscle injury. The J of Phys. 2008;586(16):3991-4004.
32. Nicholas J, Voss JG, Tsuji J, Fulkerson ND, Soulakova J, Schneider BSP.Time course of chemokine expression and leukocyte infiltration after acute skeletal muscle injury in mice. In immu.2015;21(3): 266-74.
33. Hesari F, Hosseini Kakhk SA, Hamedinia M.R. The Effects of Ischemic Preconditioning in Different Limbs on Performance in Judo Athletes . Spo Physi. 2017;8(32):31-48.[Article in Persian]
34. Sommer C, Roth S, Kuhn R, Kiessling M. Metabotropic glutamate receptor subtypes are differentially expressed after transient cerebral ischemia without, during and after tolerance induction in the gerbil hippocampus. Bra Res. 2000;872(1-2):172-80.
35. Obrenovitch TP.Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. Physio Rev.2008;88(1):211-47.
36. Che X, Ye W, Panga L,Wu D-C,Yang G-Y. Monocyte chemo attractant protein-1 expressed in neurons and astrocytes during focal ischemia in mice. Bra Res. 2001;902 (2):171-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-04-27]

[DOI: 10.52547/sjku.26.4.17]