Sport. Physiol, 2026, 17(68): 107-122. DOI: 10.22089/spj.2025.18359.2391

Sport Physiology

Journal hompage: https://spj.ssrc.ac.ir

Original Article

The Effect of Aerobic Training and Adenosine Injection on Rat Brain HIF-1α Gene Expression Following Ischemic Stroke

Saeed Ramezani[1], Mahtab Moazami *[1], Nahid Bijeh [1], Amir Rashid Lamir [1]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 13-Oct-2023 | Accepted: 10-Feb-2024 | Online Available: 29-Apr-2024

*Corresponding Author: Mahtab Moazami, E-mail: Moazami@um.ac.ir

How to Cite: Ramezani, S; Moazami, M; Bijeh, N; Rashid Lamir, A. (2026) The Effect of Aerobic Training and Adenosine Injection on Rat Brain HIF-1α Gene Expression Following Ischemic Stroke. *Sport Physiology*, 17(68): 107-122. (In Persian). Doi: 10.22089/spj.2025.18359.2391

Extended Abstract

Background and Purpose

Ischemic stroke, resulting from vascular occlusion, induces hypoxia and neuronal death, leading to widespread functional impairments. In response to oxygen deprivation, hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1α) is stabilized and translocated to the nucleus, where it upregulates target genes such as vascular endothelial growth factor (VEGF), glucose transporter 1 (GLUT1), and erythropoietin (EPO), thereby promoting angiogenesis and neuronal survival. The activity of HIF-1α is further modulated by intracellular signaling cascades including PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, JAK/STAT, and cAMP/PKA pathways. Aerobic exercise, a cost-effective nonpharmacological strategy, enhances cerebral blood flow, activates AMP-activated protein kinase (AMPK), and elevates neurotrophic factors like brain-derived neurotrophic factor (BDNF). These changes augment HIF-1α expression, stimulate angiogenesis and neurogenesis, and attenuate post-ischemic inflammation. Preclinical studies confirm that regular aerobic training improves cognitive function, promotes hippocampal neurogenesis, and offers substantial protection against cerebral ischemia. Adenosine, an endogenous nucleoside produced during ATP hydrolysis under stress, regulates immune responses and exerts neuroprotective effects via its four receptors (A1, A2A, A2B, A3). Activation of A2A receptors enhances HIF-1α expression and repair gene activation through PI3K/Akt and cAMP/PKA signaling, while A1 receptor engagement reduces infarct size and mitigates neurological deficits by inhibiting nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome signaling and pyroptosis. The ATP–adenosine axis thereby shifts the inflammatory milieu toward neuroprotection. Despite strong evidence supporting the individual

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

benefits of aerobic exercise and adenosine, their combined effects on HIF-1α–mediated neuroprotection remain insufficiently studied. This investigation aims to evaluate the combined impact of aerobic exercise and adenosine administration on hippocampal HIF-1α gene expression in a rat model of ischemic stroke, assessing potential synergistic effects on neuronal survival and cognitive recovery.

Materials and Methods

This experimental laboratory study employed a multi-group post-test design involving fifty adult male Wistar rats (8–10 weeks old, 240–270 g). Animals were acclimatized for one week under controlled conditions (22 ± 3 °C; 55 ± 3% humidity; 12-hour light/dark cycle), with ad libitum access to water and standard chow (5 g per 100 g body weight). Ischemic stroke was induced under intraperitoneal anesthesia with ketamine (60 mg/kg) and xylazine (4–5 mg/kg) by occluding the right common carotid artery for 45 minutes using a vascular clamp. Neurological deficits were verified by stereomicroscopic assessment, followed by a 5-minute reperfusion period. Rats were randomized into five groups (n=10 each): Sham (surgical procedure without occlusion), Stroke + Control (ischemia + saline), Stroke + Aerobic Exercise (AE), Stroke + Adenosine (Ad), and Stroke + Adenosine + Aerobic Exercise (Ad + AE). Adenosine (0.3 mg/kg) or saline was administered intraperitoneally 3 hours prior to exercise sessions daily. After three treadmill familiarization sessions (15 m/min for 10–15 minutes), rats underwent an eight-week aerobic protocol: five sessions weekly, each comprising a 5-minute warm-up, progressively increasing main bouts (from 20 m/min for 18 minutes in week 1 to 30 m/min for 50 minutes by week 8), and a 3-minute cool-down. Forty-eight hours post-intervention and following a 12-hour fast, hippocampal tissue was harvested. Total RNA was isolated using Qiagen kits; cDNA synthesis was performed with Fermentas reagents and Oligo dT primers. HIF-1α expression levels were quantified via reverse transcription quantitative PCR (RT-qPCR). Statistical analysis employed one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc tests in SPSS v26, with significance at $p \leq 0.05$.

Findings

Aerobic exercise, with or without adenosine, induced the most substantial body weight reductions (2.76% in the Stroke + Ad + AE group and 2.18% in the Stroke + AE group) and significantly elevated hippocampal HIF-1α expression compared to Sham, Stroke + Control, and Stroke + Ad groups ($P < 0.01$). No statistically significant difference was found between the Stroke + AE and Stroke + Ad + AE groups ($P = 0.1$), nor did the Stroke + Ad group differ from Sham or Stroke + Control groups. These results indicate that aerobic exercise is the principal stimulus for HIF-1α upregulation in this model.

Conclusion

Ischemic stroke, precipitated by sudden vascular occlusion, triggers hypoxic injury, neuronal death, and functional deficits. HIF-1α stabilization and nuclear translocation activate genes such as VEGF, GLUT1, and EPO, vital for angiogenesis and neuroprotection. This gene expression is intricately regulated by signaling pathways including PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK, JAK/STAT, and cAMP/PKA. Aerobic exercise enhances cerebral perfusion, activates AMPK and SIRT1, and increases neurotrophic factors like BDNF, collectively promoting HIF-1α expression and suppressing inflammation. Exercise-induced shear stress stimulates endothelial nitric oxide

synthase (eNOS), augmenting nitric oxide synthesis, which improves tissue perfusion and alleviates secondary ischemic damage. Adenosine, released during ATP catabolism, modulates immune response and cell survival through A1 and A2A receptor pathways. Activation of A2A receptors potentiates HIF-1α expression via PI3K/Akt and cAMP/PKA mechanisms, whereas A1 receptor activation diminishes infarct volume by repressing pyroptosis and NLRP3 inflammasome pathways. Although both interventions possess neuroprotective capabilities, this study demonstrates that aerobic training predominantly drives HIF-1α upregulation, with adenosine alone exerting limited effects and no additive benefit when combined with exercise. Future studies should optimize adenosine dosing regimens and administration timing to potentiate synergistic neuroprotection. These findings endorse aerobic exercise as a key nonpharmacological intervention to attenuate ischemic brain injury, promote cognitive recovery, and inform rehabilitation protocols for stroke survivors.

Keywords: Neurological Injury, Aerobic Exercise, Adenosine, HIF-1α, Ischemic Stroke

Ethical Considerations

Aerobic exercise constitutes an effective nonpharmacological modality offering neuroprotection in ischemic stroke by modulating molecular pathways centered on HIF-expression, its combined use with aerobic exercise may enhance cellular repair mechanisms. These data support the integration of structured physical training with or without adjunct pharmacological agents to advance innovative stroke rehabilitation strategies and improve neuronal outcomes.

Conflicts of Interest

This research was conducted as part of a doctoral dissertation without external funding. The authors report no conflicts of interest related to this work.

Acknowledgement

We express our sincere gratitude to all individuals who supported us throughout this research.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

فیزیولوژی ورزشی، زمستان ۱۴۰۴، دوره ۱۷، شماره ۶۸، صص ۱۰۷-۱۲۲. DOI: 10.22089/spj.2025.18359.2391

فیزیولوژی ورزشی
وبگاه نشریه: https://spj.ssrc.ac.ir

نوع مقاله: پژوهشی

اثر تمرین هوازی و تزریق آدنوزین بر بیان ژن HIF-1α در مغز رت پس از سکته مغزی ایسکمیک

سعید رمضانی[۱]، مهتاب معظمی*[۱]، ناهید بیژه[۱]، امیر رشیدلمیر[۱]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۲۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۱ | تاریخ انتشار آنلاین:۱۴۰۳/۰۲/۱۰

*نویسنده مسئول: مهتاب معظمی، ایمیل: Moazzami@um.ac.ir

نحوه ارجاع‌دهی: رمضانی، سعید، معظمی، مهتاب، بیژه، ناهید و رشیدلمیر، امیر. (۱۴۰۴). اثر تمرین هوازی و تزریق آدنوزین بر بیان ژن HIF-1α در مغز رت پس از سکته مغزی ایسکمیک. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۸): ۱۰۷-۱۲۲.

چکیده

هدف: سکته مغزی ایسکمیک یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک در سراسر جهان است و به‌عنوان دومین عامل مرگ‌ومیر و یکی از عوامل اصلی ناتوانی‌های بلندمدت در بزرگسالان شناخته می‌شود. با توجه به نقش محافظتی تمرین هوازی در بهبود عملکرد نورونی و اثرات تنظیمی آدنوزین بر پاسخ‌های سلولی، این پژوهش با هدف بررسی تأثیر این دو مداخله بر بیان ژن HIF-1αدر مغز رت‌های نر ویستار پس از سکته مغزی ایسکمیک انجام شد.

مواد و روش ها: پنجاه رت نر بالغ از نژاد ویستار با سن ۸ تا ۱۰ هفته و وزن بین ۲۴۰ تا ۲۷۰ گرم، به صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: شم، سکته مغزی+کنترل، سکته مغزی+تمرین هوازی، سکته مغزی+آدنوزین و سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی. سکته مغزی ایسکمیک با روش انسداد موقت شریان کاروتید مشترک به مدت ۴۵ دقیقه در رت‌های نر بالغ القا شد. تمرین هوازی دو روز پس از القا آغاز شد و به مدت هشت هفته ادامه یافت. رت‌های گروه تمرینی، پنج روز در هفته طبق یک پروتکل پیش‌رونده روی تردمیل فعالیت داشتند. برنامه تمرینی در هفته اول با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، بدون شیب و به مدت ۱۸ دقیقه آغاز شد و به‌تدریج افزایش یافت؛ به طوری که در هفته هشتم به سرعت ۳۰ متر در دقیقه، با شیب ۱۰ درجه و مدت‌زمان ۵۰ دقیقه رسید. آدنوزین با دوز ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه یک‌بار به گروه‌های درمانی مربوط تزریق شد. چهل‌وهشت ساعت پس از پایان پروتکل تمرینی، رت‌ها قربانی شدند و بافت‌های مغزی آن‌ها برای بررسی بیان ژن HIF-1α با استفاده از روش PCRجمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: یافته‌ها نشان داد، بیان ژن HIF-1α در گروه‌های سکته مغزی+آدنوزین+تمرین و سکته مغزی+تمرین در مقایسه با گروه‌های شم (P<۰/۰۰۱)، سکته مغزی+کنترل (P<۰/۰۰۱) و سکته مغزی+آدنوزین (P<۰/۰۰۱) بیشتر و معنادار بود.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی به طور چشمگیر بیان HIF-1α و بقای نورونی در رت‌های ایسکمیک را افزایش داد. آدنوزین به‌تنهایی اثری نداشت و ترکیب آن با ورزش برتری آماری بر تمرین تنها نشان نداد. این یافته‌ها بر نقش محوری ورزش هوازی در توان‌بخشی پس از سکته مغزی و ضرورت بهینه‌سازی دوز و زمان‌بندی آدنوزین در مطالعات آینده را تأکید می‌کند.

واژگان کلیدی: نورولوژیک، تمرینات هوازی، آدنوزین، HIF-1α، سکته مغزی ایسکمیک.

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

مقدمه

سکته مغزی ایسکمیک یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک در جهان است و به‌عنوان دومین عامل مرگ‌ومیر و یکی از اصلی‌ترین علل ناتوانی‌های پایدار در بزرگسالان شناخته شده است (۱). طبق گزارش سازمان جهانی سکته مغزی در سال ۲۰۲۵، سالانه حدود ۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان دچار سکته مغزی می‌شوند (۱). حدود ۸۵ درصد از موارد سکته مغزی از نوع ایسکمیک است که در اثر انسداد جریان خون در نواحی خاصی از مغز رخ می‌دهد (۲). این انسداد منجر به کاهش اکسیژن‌رسانی (هیپوکسی)، مرگ سلولی، التهاب و اختلالات عملکردی گسترده در سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۳). با توجه به بار اجتماعی و اقتصادی ناشی از این بیماری، توسعه راهکارهای درمانی مؤثر برای کاهش آسیب‌های نورونی و تسریع بازتوانی بیماران، از اولویت‌های مهم پژوهشی در علوم اعصاب و پزشکی ترمیمی به شمار می‌رود (۴).

در پاسخ به هیپوکسی، سلول‌های مغزی برای حفظ بقا و عملکرد خود، مسیرهای جبرانی متعددی را فعال می‌کنند. یکی از مهم‌ترین این پاسخ‌ها، فعال‌سازی فاکتور رونویسی القاشونده توسط هیپوکسی ۱-آلفا (HIF-1α) است (۵). این ترانس‌فاکتور حساس به اکسیژن در محیط کم‌اکسیژن تثبیت می‌شود و پس از انتقال به هسته سلول، بیان ژن‌های حیاتی مانند VEGF، GLUT1، EPO و LDHA را تحریک می‌کند (۶). مطالعات اخیر نشان داده‌اند، HIF-1α نقش کلیدی در آنژیوژنز و بازسازی عروق پس از ایسکمی دارد و تنظیم آن می‌تواند به طور مستقیم بر بقای نورونی مؤثر باشد (۷). مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی نظیر PI3K/Akt/mTOR، MAPK/ERK، JAK/STAT و cAMP/PKA نیز در شرایط ایسکمیک فعال می‌شوند و نقش مهمی در تنظیم فعالیت HIF-1α و بیان ژن‌های هدف آن ایفا می‌کنند (۸).

در این میان، تمرینات هوازی به‌عنوان مداخله‌ای غیردارویی، کم‌هزینه و اجراشدنی، توانایی تحریک مسیرهای مولکولی مرتبط با ترمیم و حفاظت عصبی را دارند (۹). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند، ورزش می‌تواند اثرات محافظتی درخورتوجهی در برابر ایسکمی مغزی داشته باشد و موجب افزایش بیان HIF-1α شود (۱۰)؛ به عنوان مثال، تمرینات هوازی منظم در موش‌های پیر موجب افزایش بیان HIF-1α، بهبود عملکرد حافظه و افزایش نورون‌زایی در هیپوکامپ می‌شوند (۱۱). این افزایش از طریق فعال‌سازی مسیر AMPK و تحریک عوامل مؤثر در آنژیوژنز و متابولیسم گلوکز، موجب افزایش بقای سلول‌های عصبی و عروقی در شرایط ایسکمیک و خون‌رسانی مجدد می‌شود (۱۲). همچنین فعالیت‌های هوازی از طریق افزایش جریان خون مغزی، تحریک فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF، کاهش التهاب و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، نقش مهمی در محافظت از نورون‌ها ایفا می‌کنند (۱۳). یافته‌های اخیر نیز نشان داده‌اند، تمرین هوازی با فعال‌سازی مسیرهای BDNF/VEGF، موجب کاهش التهاب و بهبود حفاظت نورونی در مدل‌های حیوانی سکته مغزی می‌شود (۱۴).

در کنار ورزش، مکانیسم‌های درون‌زاد بدن نیز برای حفظ بقای نورون‌ها در شرایط آسیب عصبی مانند سکته مغزی و هیپوکسی فعال می‌شوند. یکی از مولکول‌های کلیدی این فرایند، آدنوزین است؛ نوکلئوزیدی اندوژن که در پاسخ به استرس‌های سلولی مانند هیپوکسی از تجزیه ATP آزاد می‌شود و نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و حفاظت

نورونی دارد (۱۵). آدنوزین از طریق چهار گیرنده اختصاصی خود (A1 ، A2A، A2B، A3) عملکردهایی نظیر کاهش التهاب، مهار مرگ سلولی و تحریک مسیرهای ترمیمی را در شرایط ایسکمیک تنظیم می‌کند (۱۷، ۱۶). گیرنده A2A با فعال‌سازی مسیرهای PI3K/Akt و cAMP/PKA موجب افزایش بیان HIF-1α و تحریک ژن‌های مرتبط با بقا و ترمیم نورونی می‌شود (۱۸). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند، فعال‌سازی گیرنده A1 موجب کاهش حجم انفارکت مغزی و بهبود عملکرد نورولوژیک در مدل‌های ایسکمیک می‌شود که این اثر از طریق مهار مسیر Nrf2/NLRP3 و کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با پیروپتوز مانند GSDMD و IL-1β حاصل می‌شود (۱۶). تنظیم آنزیم‌های CD39 و CD73 در تبدیل ATP به آدنوزین نیز محیط التهابی را به نفع حفاظت نورونی تغییر می‌دهد (۱۹). محور–ATP آدنوزین نقش مهمی در تنظیم التهاب، مرگ سلولی و بازسازی عصبی دارد (۲۰). در فاز تحت‌حاد سکته مغزی، گیرنده A2A با کاهش ترشح TNF-α و IL-6، نقش مؤثری در کنترل التهاب استریل ایفا می‌کند (۱۵). از سویی، پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند، تمرینات استقامتی همراه با تزریق آدنوزین می‌توانند بیان ژن MCP-1 را در مغز رت‌های ایسکمیک تنظیم کرده و از طریق کاهش مهاجرت مونوسیت‌ها، التهاب عصبی را کنترل کنند (۲۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد، آدنوزین نه‌تنها در سطح گیرنده‌های عصبی، بلکه در تنظیم عوامل شیمیایی التهابی نیز نقش چندوجهی دارد و می‌تواند به‌عنوان هدفی بالقوه در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو و ایسکمیک مدنظر قرار گیرد (۱۷).

در مطالعات متعدد نقش HIF-1α در تنظیم پاسخ‌های سلولی به هیپوکسی تأیید شده است. مادای[1] و همکاران دریافتند که فعال‌سازی این مسیر موجب بازبرنامه‌ریزی متابولیسم مرکزی کربن در سلول‌های مغزی و کاهش آسیب ایسکمیک می‌شود (۲۲). پژوهش یانگ[2] و همکاران نشان داد، داروهایی نظیر فیبرات از طریق تنظیم مسیر HIF-1α در درمان سکته مغزی مؤثرند (۲۳). میتروشینا[3] و همکاران به نقش این فاکتور در نوروژنز، تمایز سلول‌های عصبی و تنظیم التهاب در CNS اشاره کردند (۲۴). مرور سیستماتیک مونسیون[4] و همکاران نیز نشان داد، تمرینات هوازی می‌توانند عملکرد شناختی و حرکتی را پس از سکته مغزی بهبود بخشند. این اثرات احتمالاً از طریق مسیرهای مرتبط با HIF-1α اعمال می‌شود (۲۵).

پیامدهای ناشی از سکته مغزی چالش‌های مهمی را در مسیر توان‌بخشی و بازیابی عملکرد ایجاد می‌کند و بر ضرورت توسعه مداخلات کارآمد تأکید دارد. تاکنون درمان‌های مؤثر بر سکته مغزی ایسکمیک محدود بوده‌اند و به روش‌های درمانی نوآورانه بسیار نیاز است (۶). با وجود شواهد متعدد درباره اثرات جداگانه تمرین هوازی و آدنوزین، مطالعات ترکیبی در این زمینه محدود بوده‌اند. بیشتر پژوهش‌ها تمرکز خود را بر شاخص‌های عملکردی یا التهابی گذاشته‌اند و بررسی دقیق مکانیسم‌های مولکولی مشترک، به‌ویژه مسیر HIF-1α کمتر مدنظر قرار گرفته است. در همین راستا، مطالعه پیشین ما با هدف بررسی اثر هم‌زمان تمرین هوازی و آدنوزین بر بیان ژن گیرنده A2A و شاخص‌های نورولوژیک در هیپوکامپ رت‌های بالغ نشان داد، این مداخله موجب کاهش مرگ سلولی و افزایش بیان ژن‌های

1. Madai
2. Yang
3. Mitroshina
4. Moncion

محافظت عصبی می‌شود (۲۶). با وجود نتایج ارزشمند آن پژوهش، مسیرهای کلیدی تنظیم‌کننده پاسخ‌های هیپوکسی مانند HIF-1α بررسی نشده بود؛ ازاین‌رو پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر هم‌زمان تمرین هوازی و آدنوزین بر بیان ژن HIF-1α در هیپوکامپ رت‌های ایسکمیک طراحی شد تا ظرفیت درمانی این مداخله در کاهش آسیب‌های نورونی و بهبود عملکرد شناختی پس از ایسکمی مغزی ارزیابی شود. این مطالعه با تمرکز بر بیان ژن HIF-1α در ناحیه C1 هیپوکامپ رت‌های ایسکمیک، درپی کشف مکانیسم‌های هم‌افزای تمرین هوازی و آدنوزین در حفاظت عصبی و بازتوانی پس از سکته مغزی بود. یافته‌های این پژوهش می‌تواند زمینه‌ساز توسعه راهکارهای ترکیبی نوین در درمان و بازتوانی بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک باشد و افق‌های تازه‌ای را در پزشکی ترمیمی و نورولوژی بگشاید.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی-آزمایشگاهی و توسعه‌ای بود که آزمودنی‌های گروه‌های پژوهش در یک طرح پس‌آزمون و در محیطی کنترل‌شده، تحت‌تأثیر متغیرهای مستقل قرار گرفتند. در این پژوهش، ۵۰ سر رت صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار[1] با سن ۸ تا ۱۰ هفته و وزن تقریبی ۲۴۰ تا ۲۷۰ گرم، به صورت هدفمند از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شدند. حیوانات از نظر سلامت عمومی، مصرف نکردن دارو و همگنی نژادی، سنی و وزنی بررسی شدند تا یکنواخت‌سازی گروه‌ها تضمین شود. انتخاب جنس نر، سن کمتر، وزن مناسب و نبود بیماری‌های زمینه‌ای نیز به‌منظور افزایش مقاومت در برابر شرایط آزمایش مدنظر قرار گرفت.

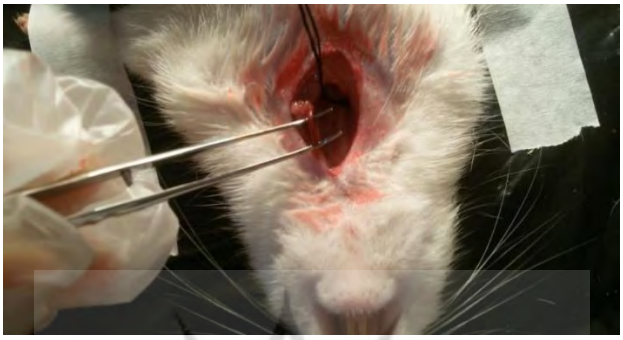
شرایط نگهداری به این صورت بود که برای کاهش استرس و تطابق حیوانات با محیط آزمایش، رت‌ها یک هفته پیش از آغاز مداخلات در قفس‌های پلی‌کربناتی شفاف مخصوص جوندگان (با ابعاد ۳۰×۱۵×۱۵ سانتی‌متر و درپوش فلزی) نگهداری شدند. کف قفس‌ها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود و شرایط محیطی شامل نور (روشنایی از ساعت ۷ صبح تا ۷ شب)، دما (۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت (۳±۵۵ درصد) و تهویه مناسب، به صورت کنترل‌شده تنظیم شد. تغذیه حیوانات براساس وزن هفتگی آن‌ها تنظیم شد؛ به طوری که به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن هر حیوان، پنج گرم غذا در قفس قرار داده شد. آب آشامیدنی نیز به صورت آزاد در اختیار رت‌ها قرار گرفت.

القای سکته مغزی ایسکمیک

رت‌ها با استفاده از تزریق درون‌صفاقی ترکیب کتامین[2] (۶۰mg/kg) (شرکت Rotexmedica، آلمان) و زایلازین[3] (۴-۵ mg/kg) (شرکت Alfasan، هلند) بی‌هوش شدند. پس از تثبیت حیوانات روی میز جراحی، ناحیه قدامی گردن آن‌ها تراشیده شد و برشی به طول ۱/۵ سانتی‌متر ایجاد شد. با کنار زدن بافت‌های همبند و عضلات، شریان کاروتید مشترک (CCA) از صفحه کاروتید آزاد و عصب واگ، بادقت از آن جدا شد (شکل ۱) و با استفاده از کلمپ‌های شریانی، شریان‌ها به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شدند (ایسکمی) (۲۱). ایجاد ایسکمی به‌وضوح به کمک دستگاه استریو

1. Wistar
1. Ketamine
2. Xylazine
3. Neurological Disability Score

میکروسکوپ و آزمایش نقص نورولوژیک (NDS[۳]) تأیید شد. پس از برداشتن کلمپ‌ها یک دوره برقـراری مجدد جریان خون پنج‌دقیقه‌ای در شریان‌های کاروتید آغاز شد (ریپرفیوژن) که با مشاهده تأییـد شد. پس از خون‌رسانی مجدد، زخم‌ها با نخ جذب‌شدنی ۴-۰ (شرکت سوپا، ایران) بخیه زده شده و با محلول OTC ضدعفونی شدند. حیوانات پس از عمل جراحـی بـا دسترسـی آزاد به آب و غذا به قفس خود بازگردانده شدند. به‌منظور بهینه‌سازی شرایط مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های معتبر مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل‌های اخلاقی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه، مراقبت‌های پس از عمل شامل کنترل دمای بدن، تأمین آب بدن و پیشگیری از تب و تورم مغزی انجام شد.



شکل ۱- جداسازی شریان کاروتید مشترک از عصب واگ به‌منظور ایجاد انسداد

Figure 1- Separation of the common carotid artery from the vagus nerve for the purpose of inducing occlusion

پس از القای مدل ایسکمی مغزی، حیوانات به طور تصادفی به پنج گروه مساوی تقسیم شدند: ۱. گروه شم (Sham, N=10): برای بررسی اثر القای سکته مغزی ایسکمی بدون مداخله‌درمانی؛ ۲. گروه سکته مغزی+کنترل (Stroke, N=10): القای سکته مغزی ایسکمی و تزریق سرم فیزیولوژیک بدون درمان؛ ۳. گروه سکته مغزی+تمرین هوازی (Stroke+AE, N=10)؛ ۴. گروه سکته مغزی+آدنوزین (Stroke+adenosine, N=10)؛ ۵. گروه سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی (Stroke+adenosine+AE, N=10). هر گروه مداخلات خاص خود را دریافت کرد و متغیرهای وابسته پژوهش ازجمله شاخص‌های نورولوژیک و بیان ژن‌های مرتبط بررسی شدند.

تزریق آدنوزین

داروی آدنوزین (شرکت Wockhardt، اوکراین) از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شد. این دارو به میزان ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، روزانه به صورت تزریق زیرصفاقی (IP)، سه ساعت پیش از شروع تمرین به گروه‌های سکته مغزی+آدنوزین و سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی تزریق شد. به گروه سکته مغزی+کنترل نیز به همان روش و مقدار، سرم فیزیولوژیک تزریق شد. الگوی حجم تزریق و مدت‌زمان آن براساس مطالعات پیشین و پاسخ دوز دارویی تعیین شد (۲۷). به‌منظور کاهش استرس ناشی از تزریق، حیوانات پیش از تزریق، به مدت ۱ دقیقه نوازش شدند. همچنین برای در دست گرفتن رت‌ها هنگام تزریق، از پارچه یا حوله نرم استفاده شد تا از وارد شدن فشار یا آسیب جلوگیری شود.

مداخله ورزشی

با توجه به ویژگی‌های مدل حیوانی، آسیب مغزی در رت‌ها به صورت موضعی و کنترل‌شدنی القا شد؛ به گونه‌ای که عملکرد حرکتی پایه آن‌ها حفظ شد؛ بر همین اساس، پروتکل تمرینی به‌نحوی طراحی شد که حیوانات پس از بهبودی اولیه (در بازه زمانی ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از ایسکمی) قادر به انجام تمرین روی تردمیل بودند. با وجود القای سکته مغزی، جوندگان معمولاً توانایی حرکتی خود را حفظ می‌کنند و قادر به راه رفتن یا حرکت روی تردمیل هستند. این موضوع به تفاوت‌های ساختاری مغز، اندازه ضایعه و ظرفیت‌های جبرانی عصبی در جوندگان مرتبط است. چنین ویژگی‌هایی امکان اجرای مداخلات توان‌بخشی و طراحی پروتکل‌های تمرینی را در مراحل اولیه پس از آسیب فراهم می‌کند (۲۸)؛ بر همین اساس، یک هفته پیش از آغاز برنامه اصلی، مرحله آشنایی با تردمیل طبق پروتکل استاندارد (۲۹) ویژه رت‌های نر ویستار انجام شد. در این مرحله، رت‌های گروه‌های تمرینی طی سه جلسه، با سرعت ۱۵ متر در دقیقه، شیب صفر و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه تمرین کردند. مرحله گرم کردن شامل ۵ دقیقه دویدن با شدت ۱۵ متر در دقیقه بود. پس از پایان مرحله آشنایی و یک روز استراحت، پروتکل اصلی تمرین هوازی آغاز شد. این تمرینات به مدت پنج روز در هفته، با سرعت ۲۰ متر در دقیقه، شیب صفر و ۱۸ دقیقه در هفته اول اجرا شد. با رعایت اصل اضافه‌بار، شدت، مدت و شیب تمرین به صورت تدریجی افزایش یافت تا در هفته هشتم به سرعت ۳۰ متر در دقیقه، شیب ۱۰ درجه و مدت‌زمان ۵۰ دقیقه رسید. در پایان هر جلسه، مرحله سرد کردن شامل دویدن ۳ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه بود. در مرحله آشنایی، برای شرطی‌سازی رت‌ها به‌منظور اجرای تمرین، از ترکیب شوک الکتریکی، لمس و مالیدن دم استفاده شد، اما در دوره تمرین اصلی، به‌منظور کاهش استرس ناشی از شوک الکتریکی، تنها از لمس و مالیدن دم بهره گرفته شد. با هدف حفظ شرایط محیطی یکسان برای تمامی حیوانات، رت‌های گروه‌های بدون تمرین نیز هم‌زمان با گروه‌های تمرینی و در همان بازه زمانی، درمعرض نوار گردان روشن بدون حرکت قرار گرفتند. در طول اجرای مراحل مختلف پژوهش، شامل القای ایسکمی مغزی، تزریق دارو و مداخله ورزشی، هشت نمونه به دلیل بروز عوارض شدید یا مرگ، از ادامه مطالعه خارج شدند و در تحلیل نهایی لحاظ نشدند.

استخراج RNA و آنالیز RT-qPCR

برای حذف آثار ناشی از جلسه آخر تمرین، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تمامی نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۱۲ ساعت ناشتایی) بی‌هوش شدند. برای بررسی بیان ژن HIF-1α از تکنیک Real Time PCR استفاده شد. به‌منظور بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های پژوهش، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، آلمان) انجام گرفت. ابتدا به نمونه‌ها ۲۰۰-۳۰۰ لاندا کیازول اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی، نمونه‌گیری‌ها از ساعت ۷:۳۰ شروع شد و ساعت ۱۱ به پایان رسید. پس از ۱ دقیقه، محلول با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از افزودن ایزوپروپرانول، نمونه‌ها در سانتریفیوژ با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شدند. پس از خارج کردن از سانتریفیوژ، مایع رویی تخلیه شد و روی آن ۱ سی‌سی الکل ۷۰ اضافه شد. پس از Vortex کردن، مخلوط در سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۷۵۰۰ قرار گرفت. برای حل کردن RNA، به میزان ۲۰ لاندا آب مقطر ۶۰ درجه

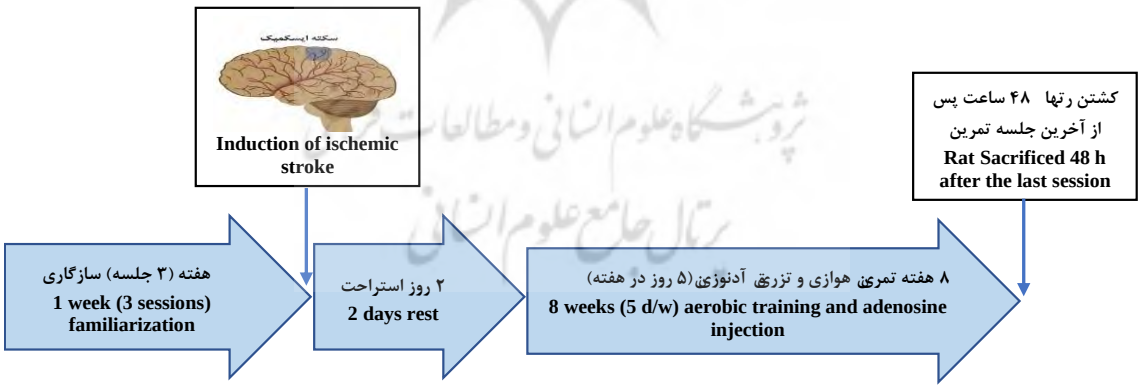
روی پلاک داخل میکروتیوب ریخته شد. سپس کمی با سرسمپلر پیپتاژ شد و به مدت ۵ دقیقه روی صفحه ۶۰ درجه قرار داده شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت زیاد از تمامی نمونه‌های مطالعه‌شده، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, USA) انجام گرفت و سپس cDNA سنتزشده برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه در دسترس قرار گرفتند. تکنیک RT-qPCR برای تأیید بیان ژن مطالعه‌شده به صورت کمی به کار رفت. به‌منظور تهیه cDNA تک‌رشته‌ای از پرایمر Oligo dt (MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه‌برداری معکوس (Fermentas) استفاده شد. این فرایند براساس پروتکل مربوط انجام شد. همچنین نسبت بیان ژن HIF-1α، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) ارزیابی شد. آغازگرهای اختصاصی (رفت و برگشت) پژوهش به صورت ذیل بود:

HIF-1α Forward: GTTGTTGTTGTTGTCTGTGGG
HIF-1α Reverse: AGTGAAAATGAAGGAGGAAGGG
SREBP1-c Forward: AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG
SREBP1-c Reverse: CATACTCAGCACCAGCATCACC

برای تحلیل داده‌های بیان ژن، ابتدا مقادیر Ct ژن هدف نسبت به ژن مرجع (GAPDH) نرمال‌سازی شد و میانگین بیان نرمال‌شده برای هر گروه محاسبه شد.

روش آماری

داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آمار استنباطی شامل آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت‌های بین‌گروهی و آزمون تعقیبی توکی برای ارزیابی تفاوت‌های درون‌گروهی تجزیه و تحلیل شدند. تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ در سطح معناداری P≤۰/۰۵ صورت گرفت.

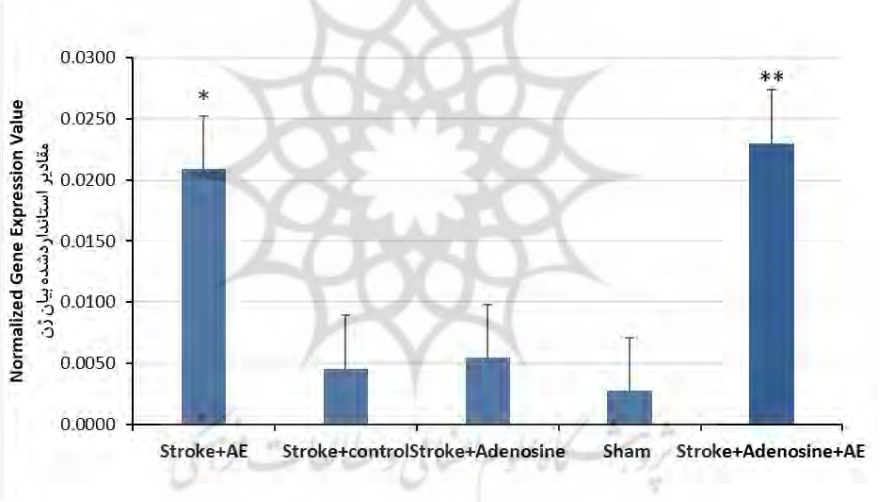


شکل ۲- توالی مراحل اجرای پروتکل پژوهش
Figure 2- Timeline of experimental protocol stages

نتایج

تحلیل درصد تغییرات (Δ%) وزن پیش‌آزمون و پس‌آزمون در گروه‌های بررسی‌شده، کاهش وزن بیشتری را در گروه‌های مداخله تمرینی نشان داد؛ به طوری که در گروه سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی کاهش ۲/۷۶ درصدی و در گروه

سکته مغزی+تمرین هوازی کاهش ۲٫۱۸ درصدی مشاهده شد. این یافته‌ها احتمالاً بیانگر تأثیر تمرینات هوازی بر افزایش فرایندهای انرژی‌زایی و سوخت‌وساز بدن در این گروه‌ها است که درنهایت منجر به بهبود عملکرد هوازی و کاهش وزن شده است. نتایج تحلیل واریانس بیان ژن HIF-1α آزمودنی‌ها در بین پنج گروه، اختلاف معنادار آماری را نشان داد (P=۰/۰۰۰، F=۳۰). برای پیگیری اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج نشان داد، بیان ژن HIF-1α در گروه سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی با گروه شم (P<۰/۰۰۱)، گروه سکته مغزی+کنترل (P<۰/۰۰۱) و گروه سکته مغزی+آدنوزین (P<۰/۰۰۱) اختلاف معناداری داشت، اما با گروه سکته مغزی+تمرین هوازی (P=۱/۰۰۰) اختلاف معناداری را نشان نداد. علاوه بر این، گروه سکته مغزی+تمرین هوازی با گروه شم (P<۰/۰۰۱)، گروه سکته مغزی+کنترل (P<۰/۰۰۱) و گروه سکته مغزی+آدنوزین (P<۰/۰۰۱) اختلاف معنادار داشت، ولی با گروه سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی اختلاف معناداری را نشان نداد (P=۱/۰۰۰). همچنین بیان این ژن در گروه سکته مغزی+آدنوزین در مقایسه با گروه‌های شم و سکته مغزی+کنترل، کمی بیشتر ولی غیرمعنادار بود. در این مطالعه میزان بیان ژن HIF-1α به‌ترتیب در گروه‌های سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی و سکته مغزی+تمرین هوازی در مقایسه با سه گروه دیگر بیشتر بود (شکل ۳).



شکل ۳- تغییرات بیان ژن HIF-1α در بافت مغز رت‌ها در گروه‌های پژوهش. * تفاوت معنادار گروه سکته مغزی+تمرین هوازی با گروه شم، گروه سکته مغزی+کنترل و گروه سکته مغزی+آدنوزین (p<۰/۰۵)؛** تفاوت معنادار گروه سکته مغزی+آدنوزین+تمرین هوازی با گروه شم، سکته مغزی+کنترل و سکته مغزی+آدنوزین (p<۰/۰۵).

Figure 3- Changes in HIF-1α gene expression in brain tissue of wistar rats in experimental groups. * Significant difference observed between the Ischemic stroke+Aerobic exercise group and the Sham, Ischemic stroke+Control, and Ischemic stroke+Adenosine groups (p<0.05); **Significant difference observed between the Ischemic stroke+Adenosine+Aerobic exercise group and the Sham, Ischemic stroke+Control, and Ischemic stroke+Adenosine groups (p<0.05).

بحث و نتیجه‌گیری

سکته مغزی ایسکمیک یکی از مهم‌ترین اختلالات نورولوژیک است که به دلیل قطع ناگهانی جریان خون و کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت مغز، موجب آسیب‌های شدید نورونی و اختلالات عملکردی می‌شود. در پاسخ به این شرایط، فاکتور رونویسی HIF-1α به‌عنوان تنظیم‌کننده مرکزی فعال می‌شود و با تحریک ژن‌های مرتبط با متابولیسم، رشد

عروقی و جلوگیری از مرگ سلولی تلاش می‌کند تعادل انرژی سلول را حفظ کرده و از آسیب بیشتر جلوگیری کند (۲، ۱)؛ با این حال، تثبیت پایدار این فاکتور و دستیابی به سطح مطلوبی از حفاظت عصبی، بدون مداخلات حمایتی دشوار است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی و آدنوزین بر بیان HIF-1α در ناحیه CA1 هیپوکامپ رت‌های ایسکمیک انجام شد. نتایج نشان داد، تمرین هوازی به‌تنهایی موجب افزایش معنادار بیان HIF-1α شد؛ در حالی که تزریق آدنوزین به‌تنهایی چنین اثری نداشت. در گروه ترکیبی (تمرین+آدنوزین) روند افزایش بیان مشاهده شد، اما تفاوت آماری معناداری در مقایسه با گروه تمرین تنها وجود نداشت (۴، ۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین هوازی نقش اصلی را در فعال‌سازی مسیرهای حفاظتی ایفا می‌کند و آدنوزین ممکن است در شرایط خاصی اثرات مکملی داشته باشد که در این مطالعه از لحاظ آماری برجسته نشد.

تمرین هوازی با ایجاد شرایط شبه‌هیپوکسی، مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ انرژی‌زا و ضدمرگ سلولی را فعال می‌کند. مسیرهای AMPK، MAPK PI3K/Akt و SIRT1 به طور هماهنگ موجب افزایش تولیدATP، تنظیم متابولیسم، مهار آپوپتوز و تثبیت HIF-1α می‌شوند (۶، ۵). این مسیرها با کاهش فعالیت پروتئین‌های تخریب‌کننده، تغییر ساختار کروماتین و تسهیل انتقال HIF-1α به هسته، زمینه مناسبی برای بیان ژن‌های محافظتی فراهم می‌کنند. آدنوزین از طریق گیرنده‌های A A وA B، مسیرهای پیام‌رسانی مانند cAMP/PKA و STAT3/CREB را فعال کرده و واکنش‌های حفاظتی سریعی را در سلول ایجاد می‌کند (۸، ۷)؛ با این حال، در غیاب زمینه متابولیک مناسب، این پاسخ‌ها ممکن است گذرا باشند و به تثبیت پایدار HIF-1α منجر نشوند. در این مطالعه، نبود تفاوت معنادار بین گروه‌های تمرین و ترکیبی نشان داد، افزودن آدنوزین به پروتکل تمرینی، حداقل در شرایط فعلی، موجب تقویت چشمگیری در بیان HIF-1α نشد. این یافته ممکن است ناشی از عوامل متعددی ازجمله دوز آدنوزین، زمان‌بندی تزریق یا حساسیت روش‌های اندازه‌گیری باشد (۹)؛ با وجود این، روند افزایش بیان HIF-1α در گروه ترکیبی ممکن است نشان‌دهنده پتانسیل فیزیولوژیک آدنوزین در تقویت پاسخ‌های ناشی از تمرین باشد. تمرین هوازی با افزایش تولید آدنوزین درون‌زا و حساسیت گیرنده‌ها، زمینه مناسبی برای اثرگذاری این مولکول فراهم می‌کند؛ بنابراین بررسی دقیق‌تر تعامل این دو عامل در شرایط متفاوت ازجمله شدت تمرین بیشتر یا مدل‌های ایسکمیک مزمن، احتمالاً نتایج روشن‌تری را ارائه می‌دهد. یکی دیگر از مکانیسم‌های توجیهی و مکمل درباره اثرات تمرین و به‌ویژه تمرین و آدنوزین، کاهش آزادسازی گلوتامات و سمیت تحریکی در ناحیه CA1 هیپوکامپ است. تمرین هوازی موجب کاهش رهایش گلوتامات، افزایش برداشت آن از فضای سیناپسی و کاهش تحریک بیش‌ازحد گیرنده‌های NMDA می‌شود (۱۰). آدنوزین نیز با مهار آنزیم نیتریک‌اکسید سنتتاز نورونی و کاهش غلظت کلسیم درون‌سلولی، نقش مکملی در کاهش آسیب‌های ناشی از گلوتامات ایفا می‌کند (۱۱). در همین راستا، نقش نیتریک‌اکساید (NO) نیز در پاسخ‌های حفاظتی مغز درخورتوجه است. NO به‌عنوان یک مولکول سیگنال‌دهنده، در تنظیم جریان خون مغزی، اتساع عروق و مهار تجمع پلاکتی نقش دارد. تمرین هوازی با افزایش استرس برشی در دیواره عروق، موجب تحریک سنتز NO از طریق فعال‌سازی آنزیم eNOS در سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۱۲). این فرایند نه‌تنها موجب بهبود پرفیوژن مغزی و تغذیه نورونی می‌شود، بلکه با کاهش التهاب و

مهار نفوذ نوتروفیل‌ها از آسیب‌های ثانویه پس از ایسکمی نیز جلوگیری می‌کند. همچنین NO با تعامل با مسیرهای PI3K/Akt و MAPK در تثبیت HIF-1α و تقویت پاسخ‌های ضدمرگ سلولی نقش دارد (۱۲، ۶).

استرس برشی ناشی از افزایش جریان خون در اثر تمرین، یکی از محرک‌های اصلی فعال‌سازی مسیرهای مکانوسنسینگ در سلول‌های اندوتلیال به شمار می‌رود. این نوع استرس با تحریک گیرنده‌های مکانیکی موجب افزایش بیان فاکتورهای رگ‌زایی نظیر VEGF و درنهایت ارتقای آنژیوژنز موضعی می‌شود. علاوه بر این، استرس برشی از طریق فعال‌سازی مسیرهای MAPK و PI3K/Akt به تقویت سیگنال‌های ضدالتهابی و افزایش بیان HIF-1α در بافت‌های ایسکمیک منجر می‌شود (۱۳).

مطالعات پیشین نیز یافته‌های این پژوهش را تأیید کرده‌اند؛ به طوری که پژوهش‌های لی[1] و همکاران، خو[2] و همکاران و واته[3] و همکاران نشان داده‌اند که تمرین هوازی می‌تواند مسیرهای مرتبط با پاسخ به کم‌اکسیژنی را فعال کرده و عملکرد HIF-1α را تقویت کند (۲۴، ۱۱، ۱۰)؛ برای مثال، لی و همکاران گزارش کردند که ورزش منظم در مدل حیوانی ایسکمیک، پایداری HIF-1α را تا ۴۵ درصد و بیان ژن‌های ضدمرگ سلولی را تا ۳۸ درصد افزایش می‌دهد (۱۳). همچنین زنگ[4] و همکاران دریافتند که تمرین روی تردمیل با شیب ملایم، جریان خون موضعی را ۲۰ درصد و بیان HIF-1α را ۵۰ درصد افزایش می‌دهد (۲۵).

درمقابل، برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند؛ به طوری که چن[5] و همکاران در مدل موش دیابتی دریافتند که ورزش با شدت متوسط، فعالیت SIRT1 را کاهش داد، اما تأثیر چشمگیری بر HIF-1α نداشت (۲۶). همچنین چنگ[6] و همکاران هشدار دادند که فعال‌سازی زودهنگام یا بیش از حد HIF-1α در شرایط ایسکمیک شدید ممکن است اثرات منفی داشته باشد (۲۷). شایان ذکر است، این تفاوت‌ها ممکن است به نوع مدل حیوانی، شدت تمرین، دوز دارو، زمان‌بندی مداخله و روش‌های اندازه‌گیری مربوط باشد.

در جمع‌بندی نهایی می‌توان گفت که تمرین هوازی به‌تنهایی توانایی فعال‌سازی مسیرهای حفاظتی وابسته به HIF-1α را دارد و می‌تواند بقای نورونی را افزایش دهد. آدنوزین به‌تنهایی اثر محدودی دارد و بدون زمینه فیزیولوژیک مناسب نمی‌تواند پاسخ پایداری ایجاد کند، اما ترکیب هدفمند این دو مداخله، با فعال‌سازی هم‌زمان مسیرهای انرژی‌زا و پیام‌رسانی سلولی، قوی‌ترین پاسخ حفاظتی را ارائه می‌دهد. این راهبرد ترکیبی می‌تواند پایه‌ای برای طراحی پروتکل‌های توان‌بخشی نوین پس از سکته مغزی باشد. برای انتقال این یافته‌ها به کاربرد بالینی، طراحی مطالعات انسانی با کنترل دقیق دوز آدنوزین، شدت تمرین و زمان‌بندی مداخلات ضروری است. همچنین بررسی هم‌زمان شاخص‌های انرژی سلولی، تنظیم ژنی و پیام‌رسانی می‌تواند چارچوبی جامع برای تدوین استانداردهای درمانی فراهم آورد.

1. Li
2. Xu
3. Vatte
4. Zeng
5. Chen
6. Cheng

پیام مقاله

تمرین هوازی به‌عنوان مداخله غیردارویی مؤثر، قادر است با فعال‌سازی مسیرهای مولکولی مرتبط با HIF-1α، نقش حفاظتی درخورتوجهی در برابر آسیب‌های نورونی ناشی از سکته ایسکمی مغزی ایفا کند. آدنوزین به‌تنهایی تأثیر معناداری بر بیان این فاکتور ندارد، ولی ترکیب آن با تمرین هوازی ممکن است به صورت بالقوه پاسخ‌های سلولی را تقویت کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهره‌گیری هدفمند از تمرین فیزیکی، با یا بدون مداخلات دارویی مکمل، می‌تواند پایه‌ای برای طراحی راهبردهای توان‌بخشی نوین و بهبود عملکرد نورونی پس از سکته مغزی باشد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه، تمامی آزمایش‌ها براساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی و با رعایت اصول اخلاقی روی گروه‌های پنج‌گانه پژوهش اجرا شد. همه مداخلات درمانی و ورزشی توسط کمیته اخلاق دانشگاه فردوسی مشهد با شناسه اخلاقی IR.UM.REC.1398.151 تأیید شد.

تعارض منافع

این پژوهش برگرفته از رساله دکتری است که هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است. همچنین در پژوهش حاضر، هیچ‌گونه تعارض منافعی با فرد یا سازمان خاصی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه عزیزانی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، صمیمانه سپاسگزاریم.

منابع

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: global stroke fact sheet 2025. International Journal of Stroke. 2025;20(2):132–144. https://doi.org/10.1177/17474930241308142
2. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. Lancet Neurol. 2020;19(5):439–440. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30195-5
3. Iadecola C. The pathobiology of ischemic stroke. Nat Rev Neurosci. 2017;18(3):196–206. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.10
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254–e743. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950
5. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell. 2012;148(3):399–408. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021
6. He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of HIF-1α in ischemic stroke. Front Immunol. 2021;12:801985. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.801985
7. Zhang L, Li Y, Zhang Z, et al. Hypoxia-inducible factor-1α up-regulates VEGF to promote angiogenesis after focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;38(9):1598–1607. https://doi.org/10.1177/0271678X17714658
8. Liu L, Li Y, Li J, et al. Signaling pathways regulating HIF-1α in ischemic brain injury. Mol Neurobiol. 2020;57(2):1045–1057. https://doi.org/10.1007/s12035-019-01755-2

9. Wang R, Li B, Wang X, et al. Aerobic exercise and neuroprotection in stroke. Brain Res Bull. 2021;170:1–9. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.005

10. Li J, Wang Y, Zhang Y, et al. Exercise-induced HIF-1α expression in ischemic brain. Neurosci Lett. 2020;735:135161. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135161

11. Chen X, Liu Y, Zhang Y, et al. Aerobic training enhances hippocampal neurogenesis in aged rats. Brain Behav. 2022;12(3):e2503. https://doi.org/10.1002/brb3.2503

12. Zhao Y, Zhang Q, Li X, et al. AMPK activation and neurovascular protection. J Cereb Blood Flow Metab. 2021;41(2):345–357. https://doi.org/10.1177/0271678X20976660

13. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, et al. Exercise and brain plasticity. Trends Neurosci. 2013;36(5):293–301. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.03.003

14. Kim H, Lee SH, Kim SS, et al. BDNF/VEGF signaling in post-stroke recovery. Neurorehabil Neural Repair. 2020;34(3):215–225. https://doi.org/10.1177/1545968319898444

15. Khan M, Sakakibara M, Nishimura Y, et al. Adenosine as a key mediator of neuronal survival in cerebral ischemic injury. Neurochem Res. 2022;47(2):345–359. https://doi.org/10.1007/s11064-021-03456-9

16. Ming Z, Zhang Y, Li H, et al. Adenosine A1 receptor agonist alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting Nrf2/NLRP3 signaling-mediated pyroptosis. Exp Ther Med. 2025;29(6):215. https://doi.org/10.3892/etm.2025.12543

17. Huang Y, Wang J, Liu Z, et al. Immunoregulation by adenosine signaling in infection and inflammation. Front Cell Dev Biol. 2025;13:105432. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.105432

18. Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB. A2A receptor signaling in neuroprotection. J Neurosci. 2010;30(6):1602–1612. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5330-09.2010

19. Lee J, Kim D, Park S, et al. Endothelial-targeted CD39 is protective in a mouse model of global forebrain ischemia. J Neuroinflamm. 2025;22(1):88. https://doi.org/10.1186/s12974-025-02888-1

20. Guo X, Li Y, Wang H, et al. Microglial CD39 regulates neurovascular coupling and metabolic supply to the brain. Purinergic Signal. 2025;21(1):12–24. https://doi.org/10.1007/s11302-025-09876-3

21. Zhou L, Chen J, Dong X, Yi Y. The role of endurance exercise and adenosine on MCP-1 gene expression in male rat brain ischemia-reperfusion. Cell Mol Biol. 2023;69(10):Article 11. https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.10.11

22. Madai VI, Wollenweber FA, Möhlenbruch MA, et al. HIF-1α activation and metabolic reprogramming in stroke. Stroke. 2021;52(4):1234–1242. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031234

23. Yang Y, Zhang J, Liu H, et al. Fibrate drugs and HIF-1α modulation in stroke. Pharmacol Res. 2022;175:106024. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106024

24. Mitroshina EV, Savyuk MO, Ponimaskin E, Vedunova MV. Hypoxia-inducible factor (HIF) in ischemic stroke and neurodegenerative disease. Front Cell Dev Biol. 2021;9:703084. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.703084

25. Moncion A, Arbour C, Desjardins M, et al. Aerobic exercise improves cognitive and motor function after stroke: a systematic review. Neurorehabil Neural Repair. 2022;36(5):345–360. https://doi.org/10.1177/15459683221074321

26. Ramazani S, Moazami M, Bijeh N, Rashidlamir A. Neuroprotective effect of the combination of aerobic exercise and adenosine on the A2A receptor gene expression and complications of cerebral stroke in the hippocampus of adult male rats. Iran J Neurosci Res. 2023;18(1):45–58. https://doi.org/10.22089/spj.2023.15507.2277

27. Maleki M, Hatami Nemati H, Ahmadi H, Nasri S. The effect of short- and long-term exercise courses on memory impairment induced by ethidium bromide injection in the hippocampus of the brain of male rats. Sport Physiology. 2022;14(55):71–94. [In Persian]. https://doi.org/10.22089/spj.2022.12871.2193

28. Parveen A, Suganthirababu P, Umasankar Y, Prathap L, Das PR. Assessing functional recovery and neural plasticity in ischemic stroke rodent models: a systematic review. Texila International Journal of Public Health. 2025;Special Issue 2. https://doi.org/10.21522/TIJPH.2013.SE.25.02.Art

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی