Journal of Sport and Exercise Physiology

2024, 17(2)

Original Article

The effect of two types of aerobic exercise with medium and high intensity on the amounts of monocarboxylate transporters type 2 and 4 (MCT2 and MCT4) in the cortex and striatum of healthy Wistar rats with stroke

Mosayeb Rastegar Harooki, Rasoul Rezaei, Javad Nemati, Mohsen Salesi, Mohammad Hemmatinafar

Department of Sports Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University. Shiraz. Iran

Abstract

Background and Purpose: Monocarboxylate transporters type 2 and 4 (MCT2 and MCT4) have high levels in brain tissue, which can be useful in postponing fatigue during exercise by transporting lactate in the brain; Therefore, the purpose of this research is the effect of two types of aerobic exercise with medium and high intensity on the amounts of monocarboxylate transporters type 2 and 4 (MCT2 and MCT4) in the cortex and striatum of healthy Wistar rats with stroke.

Materials and Methods: The present research is of an experimental type in which 60 eight-week-old male Wistar rats were randomly divided into ten groups, control, healthy MCIT and HIIT, and 24 and 72-hour stroke (6 rats in each group). The MICT and HIIT protocol consisted of three parts: warm-up, main exercise and cool-down. The training period lasted for 4 weeks, 5 sessions per week and each session lasted 32 minutes. The MCIT protocol was performed with an intensity of 70% of the maximum speed and the HIIT protocol with an intensity of 85-90% of the maximum speed. A stroke was caused by blocking the carotid artery. The content of MCT2 and MCT4 was measured by Western blot method in the cortex and striatum of the brain. Data analysis was done through one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests in SPSS software version 29 and GraphPad Prism version 2.2.10 at a significance level of $p \geq 0.05$.

Results: A significant difference in the content of MCT2 ($p=0.59$) of cortical tissue and the content of MCT2 ($p=0.66$) and MCT4 ($p=0.22$) of striatum tissue after four weeks of MCIT and HIIT exercises in healthy and stroke groups did not happen. On the other hand, MCT4 content in cortical tissue showed a significant difference after 72 hours of stroke ($p \leq 0.05$). Tukey's post hoc test for MCT4 content showed a significant difference between the 72-hour stroke HIIT groups compared to the 72-hour stroke MICT group ($p=0.02$), 72-hour stroke control group ($p=0.04$), 24-hour stroke HIIT group ($p=0.01$), 24-hour stroke MICT group ($p=0.009$), 24-hour stroke control group ($p=0.003$) and compared to MICT group ($p=0.02$).

Conclusion: It seems that MICT and HIIT do not have a significant effect on the content of MCT2 and MCT4 in the brain; However, in the cortical tissue, a significant difference was observed in the MCT4 of the HIIT group with a 72-hour stroke compared to the other groups, and this could indicate the withdrawal of lactate by the MCT4 after 72 hours after the stroke and recovery.

Keywords: Exercise, Monocarboxylate Type 2, Monocarboxylate Type 4, Stroke

How to cite this article: Mosayeb Rastegar Harooki, Rasoul Rezaei, Javad Nemati, Mohsen Salesi, Mohammad Hemmatinafar. The effect of two types of aerobic exercise with medium and high intensity on the amounts of monocarboxylate transporters type 2 and 4 (MCT2 and MCT4) in the cortex and striatum of healthy Wistar rats with stroke J Sport Exerc Physiol. 2024;17(2):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: jnemati@shirazu.ac.ir
https://doi.org/ 10.48308/joeppa.2024.235855.1261
Received: 01/06/2024 Revised: 05/07/2024 Accepted: 09/07/2024

Copyright: © 2024 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/).

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۳، دوره ۱۷، شماره ۲، صفحه های ؟-؟

مقاله پژوهشی

تاثیر دو نوع تمرین هوازی با شدت‌های متوسط و بالا بر مقادیر ناقلین مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکته مغزی

مصیب رستگار هروکی ، رسول رضایی، جواد نعمتی، محسن ثالثی، محمد همتی نفر

گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: ناقلین مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) در بافت مغز سطوح بالایی دارند که با انتقال لاکتات در مغز می‌تواند در تعویق خستگی هنگام تمرین‌های ورزشی مفید باشد؛ همچنین به نقش انتقال‌دهنده‌های لاکتات در بیماری‌هایی همچون سکته مغزی توجه شده است. بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تاثیر دو نوع تمرین هوازی با شدت‌های متوسط و بالا بر مقادیر ناقلین مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکته مغزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع تجربی است که ۶۰ سر رت نر هشت هفته‌ای نژاد ویستار به طور تصادفی در ده گروه، کنترل، MCIT و HIIT سالم و سکته مغزی ۲۴ و ۷۲ ساعته (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند. پروتکل MICT و HIIT شامل سه قسمت گرم کردن، تمرین اصلی و سرد کردن بود. دوره تمرین به مدت ۴ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه ۳۲ دقیقه به طول انجامید. پروتکل MCIT با شدت ۷۰ درصد سرعت بیشینه و پروتکل HIIT با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه انجام شد. سکته مغزی از طریق مسدود کردن شریان کاروتید ایجاد شد. محتوای MCT2 و MCT4 توسط روش وسترن‌بلات در بافت قشر و استریاتوم مغز اندازه‌گیری شد. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از طریق آزمون‌های آنوای یک‌طرفه و تعقیبی توکی در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پدپریسم نسخه ۱۰/۲/۲ در سطح معناداری p≤۰/۰۵ انجام شد.

نتایج: تفاوت معنی‌داری در محتوای MCT2 (p=۰/۵۹) بافت قشری و محتوای MCT2 (p=۰/۶۶) و MCT4 (p=۰/۲۲) بافت استریاتوم به دنبال چهار هفته تمرین‌های MCIT و HIIT در گروه‌های سالم و سکته مغزی مشاهده نشد. در مقابل محتوای MCT4 در بافت قشری تفاوت معنی‌داری را بعد ۷۲ ساعت سکته مغزی نشان داد (p≤۰/۰۵). آزمون تعقیبی توکی برای محتوای MCT4 نشان داد این تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکته ۷۲ ساعته (p=۰/۰۲)، گروه کنترل سکته ۷۲ ساعته (p=۰/۰۴)، گروه HIIT سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۱)، گروه MICT سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۰۹)، گروه کنترل سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۰۳) و نسبت به گروه MICT (p=۰/۰۲) می‌باشد.

نسخه پیش انتشار

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد انجام MICT و HIIT تاثیر معنی‌داری در محتوای MCT2 و MCT4 مغز ندارد؛ با این وجود در بافت قشری تفاوت معنی‌داری در MCT4 گروه HIIT با سکته ۷۲ ساعته نسبت به دیگر گروه مشاهده شد و این می‌تواند نشان دهنده برداشت لاکتات توسط MCT4 بعد از ۷۲ ساعت بعد از سکته مغزی و بهبودی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، مونوکربوکسیلات نوع ۲، مونوکربوکسیلات نوع ۴، سکته مغزی

نحوهٔ استناد به این مقاله: رستگار هروکی م، رضایی ر، نعمتی ج، ثالثی م، همتی نفر م. تاثیر دو نوع تمرین هوازی با شدت‌های متوسط و بالا بر مقادیر ناقلین مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکته مغزی. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۳؛۱۷(۲):؟-؟.

* رایانامه نویسنده مسئول: jnemati@shirazu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۲ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۹

نسخه پیش انتشار

مقدمه

سکته مغزی به دلیل نرخ بالای مرگ‌ومیر و سایر مشکلات مربوط به سلامتی یک نگرانی عمده برای سلامتی در سراسر جهان است. سکته مغزی باعث آسیب شدید به سلول‌های عصبی در مغز همراه با تغییرات پاتولوژیک مختلف می‌شود (۱). به ویژه، مرگ سلول‌های عصبی ناشی از سکته مغزی ایسکمیک ناشی از کمبود اکسیژن و گلوکز است و در این حالت فاکتورهای لاکتات و نوروتروفیک تولید می‌شوند تا منجر به بقاء و محافظت از سلول‌های عصبی شود (۲). به طور خاص، با توجه به سکته مغزی، لاکتات تولیدشده توسط آستروسیت احتمالاً انرژی سلول‌های عصبی را از طریق گلیکولیز و گلیکوژنولیز تامین می‌کند که از مرگ سلول‌های عصبی ناشی از سکته جلوگیری می‌کند. در پی سکته مغزی سطوح لاکتات و بیان ناقل‌های مونوکربوکسیلات (MCTs)[1] افزایش می‌یابد که در انتقال لاکتات نقش دارند (۳).

هدف درمان‌های عصبی‌مغزی، پیشگیری و معکوس‌کردن آبشارهای پاتولوژیک آسیب ثانویه مغزی با بهینه‌سازی جریان خون مغزی، تامین اکسیژن و تحویل سوبسترا است. در حالی که گلوکز یک سوبسترای پرانرژی ضروری برای مغز می‌باشد، اغلب شاهد کاهش شدید در تحویل گلوکز و/یا اختلال در تنظیم متابولیک گلوکز به دنبال آسیب مغزی حاد هستیم. لاکتات و

[1] Monocarboxylate Transporters

کتون‌ها به عنوان سوخت‌های جایگزین بالقوه برای تامین انرژی مغز، هم در شرایط فیزیولوژیکی و هم در صورت کمبود گلوکز، شناسایی شده‌اند (۵،۴). آنها اکنون به عنوان بخش جدایی‌ناپذیر متابولیسم مغز در نظر گرفته می‌شوند (۷،۶). علاوه بر نقش پرانرژی آنها، شواهد تجربی همچنین از خواص محافظت عصبی آنها پس از آسیب حاد مغزی پشتیبانی می‌کند، به ویژه کنترل فشار داخل جمجمه را تنظیم می‌کند، حجم ایسکمیک را کاهش می‌دهد و منجر به بهبود عملکردهای شناختی و همچنین بقاء می‌شود (۸). در مغز، لاکتات به عنوان یک مولکول کلیدی برای حفظ و تنظیم فعالیت عصبی عمل می‌کند (۹). برای جابه‌جایی لاکتات بین سلول‌ها، MCTs مورد نیاز است که امکان انتقال همزمان یک مولکول لاکتات و یک پروتون را به دنبال گرادیان غلظت می‌دهد (۱۰). برخی شواهد نشان می‌دهد که بیان MCTs پس از سکته مغزی کاهش می‌یابد و با افزایش سطوح لاکتات در مغز مرتبط است (۳).

MCTs هجوم یا جریان مونوکربوکسیلات‌های مرتبط با پروتون مانند لاکتات، پیروات و اجسام کتون را در سلول‌های مختلف چندین اندام کاتالیز می‌کنند (۱۱). در مغز، MCT1، MCT2 و MCT4 به طور گسترده در چندین نوع سلول بیان می‌شوند. MCT2 و MCT4 عمدتاً به ترتیب در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیان می‌شوند (۱۲). MCT4 به عنوان ناقل با کمترین میل ترکیبی گزارش شده است، اما ظرفیت بالایی برای انتقال لاکتات از خود نشان می‌دهد. به همین دلیل، بیان آن با بافت‌ها و انواع سلولی که فعالیت گلیکولیتیک بالایی از خود نشان می‌دهند، مرتبط است. این مورد در عضلات تندانقباض صادق است که در آن واسطه‌ی جریان لاکتات می‌باشد (۱۲). در سیستم عصبی مرکزی، MCT4 به طور برجسته توسط آستروسیت‌ها بیان می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی، بیان MCT4 به دنبال یک سکته مغزی با ظاهر شدن در نورون‌هایی که به طور معمول این ناقل را بیان نمی‌کنند، تغییر می‌یابد (۱۳). هدف قرار دادن MCT4 ممکن است برای افزایش انعطاف‌پذیری عصبی و ترمیم حرکتی در چندین اختلال عصبی، از جمله بیماری پارکینسون و سکته مفید باشد (۱۴). هنگامی که لاکتات به عنوان یک سوبسترای انرژی اضافی استفاده می‌شود، MCT2 ناقل مونوکربوکسیلات عصبی اصلی است. مطالعات قبلی نشان داد که MCT2 که در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیان می‌شود و در جذب لاکتات به نورون‌ها نقش دارد (۱۵). MCT2 در سیستم عصبی مرکزی در قشر مغز بسیار غنی است. MCT2 لاکتات را به عنوان یک جزء کلیدی بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها و پیوندی بین متابولیسم، ساختار قشر مغز و عملکرد مغز وابسته به حالت برجسته می‌کند (۱۶).

اگرچه سکته مغزی یکی از پرهزینه‌ترین بیماری و عوارض برای درمان است. بخشی از هزینه‌ها به دلیل مشکلات ثانویه در دوره پس از سکته مغزی از جمله: شناخت، حافظه، تمرکز، درد، از دست دادن حس، مسائل روانی و مشکلات حرکتی و تعادل است. در این میان فعالیت‌های ورزشی هم اثرات مثبت جسمی و هم روانی اجتماعی برای بیماران پس از سکته مغزی دارد (۱۷). شواهد به وضوح از استفاده از انواع مختلف تمرینات ورزشی (مانند ورزش‌های هوازی، قدرتی، انعطاف‌پذیری، عصبی‌عضلانی) برای بازماندگان سکته حمایت می‌کند. فعالیت‌های ورزشی هوازی، شکل اصلی توانبخشی قلبی، ممکن است نقش مهمی در بهبود تناسب اندام هوازی، آمادگی قلبی‌عروقی، توانایی‌های شناختی، سرعت و استقامت راه رفتن، تعادل، کیفیت زندگی، تحرک و سایر پیامدهای سلامتی در بیماران سکته مغزی داشته باشد (۱۸).

سازگاری‌های فیزیولوژیکی تمرینات ورزشی تداومی با شدت متوسط (MICT)[2] و تناوبی پرشدت (HIIT)[3] در مورد مزایای سلامت مغز به درستی روشن نشده است (۱۹, ۲۰). نشان داده شده است که لاکتات مغز در طول فعالیت‌های ورزشی افزایش می‌یابد و مغز نقش فعالی در پاکسازی لاکتات بیش از حد دارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد که لاکتات یک منبع سوخت مهم برای متابولیسم مغز هم در شرایط عادی و هم در حین فعالیت ورزشی است (۲۱). در راستای تاثیرگذاری تمرین‌های ورزشی بر روی متابولیسم لاکتات و MCTs مطالعات، نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در تحقیقی توسط Béland-Millar و همکاران (۲۰۲۰) تغییرات در پروفایل متابولیک (MCT1، MCT2، MCT4) بافت قشر مغز را در رت‌ها پس از ۵ هفته تمرین ورزشی روی تردمیل اندازه‌گیری کردند. تفاوت معناداری در سطوح MCT1، MCT2، MCT4 مشاهده نشد (۲۲). از طرفی در تحقیقی دیگر توسط Park و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که آزادسازی لاکتات ناشی از تمرین ورزشی، بیوژنز میتوکندری را در هیپوکامپ رت‌ها از طریق MCTs واسطه می‌کند. رت‌ها دویدن روی تردمیل، را با شدت کم، متوسط تا زیاد در یک جلسه

[2] Moderate-Intensity Continuous Training
[3] High-Intensity Interval Training

تمرین انجام دادند. MCT1 و MCT2 در هیپوکامپ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت؛ پس از تجویز لاکتات، تنها MCT1 به طور قابل توجهی افزایش یافت و MCT2 تمایل به افزایش داشت. از سوی دیگر، هیچ تغییری در بیان MCT4 پس از ورزش و تجویز لاکتات مشاهده نشد (۲۳).

با توجه به اهمیت مهم MCTs در متابولیسم لاکتات، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین MICT و HIIT بر MCT2 و MCT4 در بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکته مغزی انجام شد. از آنجایی که افزایش دینامیک لاکتات (که از طریق MCT به دست می‌آید) می‌تواند یک کنترل اسیدوز بهتر و در نتیجه تحمل تمرین‌ها و فعالیت‌های ورزشی ایجاد کند، یافتن ارتباط‌های جالب بین MCTs و ظرفیت‌های هوازی و بی‌هوازی در آزمودنی‌های سالم و سکته مغزی که می‌توانند با پروتکل سرعت و شدت بحرانی ارزیابی شوند، امری مهم خواهد بود. ما به بررسی شدت‌های تمرین متوسط و بالا در جذب لاکتات توسط MCT2 و MCT4 می‌پردازیم. همچنین محتوای این شاتل‌ها را در رت‌هایی سالم و سکته مغزی بررسی خواهیم کرد. تحقیق ما یک شکاف در ادبیات فعلی را پر می‌کند زیرا MCTهای مغز را در رت‌هایی که تحت سطوح مختلف تمرین ورزشی قرار گرفته‌اند، بررسی می‌کند؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر، تاثیر چهار هفته تمرین MICT و HIIT بر محتوای MCT2 و MCT4 بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکته مغزی می‌باشد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به همراه گروه کنترل و از لحاظ هدف از نوع تحقیقات بنیادی است، که به شیوهٔ آزمایشگاهی، در آزمایشگاه بخش تربیت بدنی دانشگاه شیراز انجام گرفت. نمونه آماری پژوهش حاضر را ۶۰ سر رت نر هشت هفته‌ای نژاد ویستار تشکیل داد. محیط نگهداری رت‌ها قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف در ابعاد ۲۰*۱۵*۱۵ سانتی‌متر بود. در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۵±۵۰ درصد نگهداری شدند. همچنین برای ایجاد تهویه و جریان هوا از کولر آبی و دستگاه تهویه استفاده شد. برای ایجاد رطوبت مناسب هم از دستگاه تولید بخار استفاده شد. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژهٔ رت دسترسی آزاد داشتند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام پارس بود. تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. رت‌ها به طور تصادفی در ده گروه، ۱) گروه کنترل، ۲) MCIT و ۳) HIIT، ۴) کنترل سکته مغزی، ۵) کنترل ۲۴ ساعته سکته مغزی، ۶) MCIT ۲۴ ساعته سکته مغزی، ۷) HIIT ۲۴ ساعته سکته مغزی، ۸) کنترل ۲۴ ساعته سکته مغزی، ۹) MCIT ۷۲ ساعته سکته مغزی، ۱۰) HIIT ۷۲ ساعته سکته مغزی تقسیم شدند.

روش اجرای پژوهش: رت‌ها مورد آزمایش در پژوهش حاضر در دورهٔ یک هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوار گردان قرار گرفتند. آشناسازی با تمرین به مدت یک هفته در گروه‌هایی که باید تمرین را انجام می دادند صورت گرفت. آشناسازی به این صورت بود که رت‌ها ۵ روز در هفته و هر روز به مدت ۱۵ دقیقه روی تردمیل با سرعت ۵ تا ۱۵ متر در دقیقه و با شیب صفر درجه دویدند.

پس از ۴۸ ساعت استراحت از آخرین جلسه آشناسازی، از موش‌ها آزمون وامانده‌ساز جهت سنجش حداکثر سرعت گرفته و با استفاده از حداکثر سرعت در زمان واماندگی حداکثر اکسیژن مصرفی پیش‌بینی گردید. جهت تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) (۲۴) استفاده شد که به وسیله لیندرو و همکاران (۲۰۰۷) (۲۵) جهت رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی گردید. آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای است. سرعت در مرحله اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوارگردان اضافه شد. با توجه به این‌که روش آزمون وامانده‌ساز لیندرو و همکاران (۲۵) جهت تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی معرفی شده که دارای شیب متفاوت می‌باشد. در این تحقیق از شیب صفر برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی استفاده شد و سرعت بدست آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود به عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان مورد استفاده قرار گرفت.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط شامل سه قسمت گرم کردن، تمرین اصلی و سرد کردن بود.

نسخه پیش انتشار

آزمودنی‌ها پس از دوره آشناسازی وارد دوره تمرینی شدند. دوره تمرین به مدت ۴ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه ۳۲ دقیقه به طول انجامید (جدول ۱) (۲۶, ۲۷).

جدول ۱. پروتکل‌های تمرین تناوبی و تداومی (۲۶)

	تمرین تناوبی با شدت بالا	تمرین تداومی با شدت متوسط
تعداد جلسه تمرین در هفته	۵ جلسه در هفته	۵ جلسه در هفته
تعداد دوره تمرینی در یک جلسه	شدت بالا: ۶ مرحله دو دقیقه‌ای شدت پایین: ۵ مرحله دو دقیقه‌ای	۱ دوره تمرین تداومی با شدت متوسط
شدت تمرین (%vo2max)	شدت بالا: ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (معادل ۲۲ متر در دقیقه در دو هفته اول و ۲۵ متر در دقیقه در دو هفته دوم بود) شدت پایین: ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (معادل ۱۴ متر در دقیقه در دو هفته اول و ۱۶ متر در دقیقه در دو هفته دوم بود)	۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (معادل ۱۸ متر در دقیقه)
مدت تمرین (دقیقه)	گرم کردن: ۵ دقیقه (با سرعت ۱۲ تا ۱۵ متر در دقیقه)	گرم کردن: ۵ دقیقه (با سرعت ۱۲ تا ۱۵ متر در دقیقه)
	تمرین اصلی: ۲۲ دقیقه	تمرین اصلی: ۲۲ دقیقه
	سرد کردن: ۵ دقیقه	سرد کردن: ۵ دقیقه

برای ایجاد ایسکمی مغزی موضعی- موقتی، در ابتدا رت‌ها را با تزریق کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) بیهوش کرده و پس از بیهوشی برشی به طول دو سانتی‌متر در جلو گردن موش ایجاد کرده و عضلات ناحیه مورد نظر کنار زده شد. سپس شریان‌های کاروتید مشترک و شاخه‌های خارجی و داخلی را از بافت همبند و عصب جدا شد. شریان کاروتید داخلی تا سطح جمجمه از غدد لنفاوی و اعصاب همراه و شریان پتریگوپالاتین (شاخه خارج جمجمه شریان کاروتید) با دقت جدا شد. سپس شریان کاروتید مشترک و خارجی به صورت کامل و شریان کاروتید داخلی به‌صورت میکروکلامپ به‌طور موقت مسدود شد. بعد از آن نخ نایلون ۰-۴ سلیکون از طریق برشی کوچک که در شریان کاروتید خارجی ایجاد شده، وارد شریان کاروتید داخلی گردید. نخ نایلون به آرامی از محل دوشاخه شدن شریان کاروتید مشترک به آرامی و در طول شریان کاروتید داخلی به سوی مغز و حلقه ویسیلیس هدایت شد تا یک مقاومت ظریف در رگ احساس شد. این مقاومت به همراه پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر از طول نخ از تنهٔ کاروتید خارجی نشان‌دهندهٔ آن است که نخ به ابتدای شریان قدامی مغز وارد شده و شریان قدامی را در محل خروج از حلقهٔ ویلیس مسدود کرده است. پس از ۶۰ دقیقه ایسکمی نخ بیرون شده و جریان خون مجدداً به سمت مغز هدایت شد (۲۸).

روش های آزمایشگاهی: به منظور از بین بردن اثر حاد تمرین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، بی‌هوش شدند. سپس بافت‌های قشر و استریاتوم از جمجمه رت‌ها با استفاده از دستگاه Brain Matrix جدا شد و بلافاصله در تانک ازت منجمد شدند. سپس بافت‌های قشر و استریاتوم مغز منجمد شده برای سنجش‌های بعدی به فریزر مخصوص نگهداری بافت با دمای ۸۰- انتقال داده شد.

از روش وسترن‌بلات برای سنجش میزان MCT2 و MCT4 استفاده شد که شامل مراحل زیر بود.

۱. لیز کردن بافت: برای لیز کردن بافت‌ها از Lysis buffer با ترکیب زیر استفاده شد و سپس نمونه‌ها در سانتریفیوژ مدل Eppendorph 5415 R در دمای چهار درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع شفاف (Supernatant) حاوی پروتئین استخراج و در فریزر ۲۰- نگه‌داری شد.

۲. تعیین غلظت پروتئین به‌وسیله بردفورد: برای ساخت محلول بردفورد کوماسی بلو کاملاً در الکل به مدت ۲۰ دقیقه حل گردید، سپس اسیدفسفوریک قطره قطره به آن اضافه شد. سپس آب را قطره قطره اضافه کرده تا محلول حاصل

نسخه پیش انتشار

به حجم ۵۰ میلی لیتر رسید. محلول تهیه شده با کاغذ صافی دو بار صاف شده و دربطری تیره داخل یخچال نگهداری شد.

۳. تهیه غلظت‌های مختلف BSA برای کشیدن منحنی استاندارد: از BSA به عنوان پروتئین استاندارد برای اندازه‌گیری میزان پروتئین استفاده می‌شود. غلظت‌های ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۰/۱۵، ۰/۳، ۰/۶، ۰/۱۲۵ از پروتئین استاندارد با افزودن نصف حجم آب به غلظت قبلی ساخته شد.

۴. آماده سازی نمونه: نمونه‌های پروتئینی تهیه شده قبل از ریخته شدن در چاهک می‌بایست هم غلظت شده و با بافر نمونه مخلوط و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در آب ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد جوشانده شود. این بافر موجب سنگین شدن، احیا و خطی شدن پروتئین‌ها می‌شود علاوه برآن برموفنول بلو موجود در بافر طریقه حرکت پروتئین‌ها را در ژل نشان می‌دهد.

۵. ساخت الکتروفوژ بر روی ژل SDS page: ژل SDS page از پلیمرآکریل آمید ساخته شده است که بیس آکریل آمید این پلیمر را به‌صورت عرضی به هم مرتبط کرده است. به‌گونه‌ای که منافذ با قطر معین و یکسان در ژل حاصل می‌شود. پلیمریزاسیون ژل با افزودن آمونیوم پرسولفات (APS) شروع شده و با اضافه کردن tetramethyethylenediamine (TEMED) موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد از APS شده که این رادیکال‌ها باعث پلیمریزاسون می‌شود.

۶. روش انجام آزمایش و ساختن ژل پایین و بالا: برای دورگیری ژل، ۱۰۰۰ میکرولیتر از ژل پایین کاملاً فاقد تمد را برداشته و به آن ۴ میکرولیتر تمد اضافه شد. سپس محلول حاصل را به سرعت از گوشه‌هایی از فضایی دو ژل ریخته شد، بعد از دورگیری ۱۵ دقیقه، فرصت داده شد تا کاملاً بگیرد و سپس محلول ژل کامل به همراه تمد را برداشته به‌وسیله سمپلر در فضایی بین دو شیشه ریخته به‌طوری که تا دوسوم شیشه‌ها پر شد. سپس مقداری اتانول اشباع شده اسپری کرده تا مانع خشک شدن ژل شود و به علت سنگینی حاصل از آن سطح ژل صاف شد. حدود ۴۵ دقیقه برای پلیمریزاسیون ژل پایین لازم است و در این مرحله ژل بالا ۵ درصد آماده شد.

۷. الکترو فوز بر ژل SDS page: شیشه‌های حاوی ژل، درون تانک الکتروفوز قرار داده شدند. بافر الکتروفور اضافه گردید و سپس ابتدا مارکر پروتئین رنگی (دارای پروتئین‌هایی با وزن مولکولی مشخص است که رنگی می‌باشد و از ژل به کاغذ منتقل می‌شود) به میزان دو میکرولیتر در چاهک اول و نمونه‌ها در سایر چاهک‌ها به میزان ۱۲ میکرولیتر توسط سرنگ همیلتون لود شد. سپس الکترودها را به دستگاه مولد جریان وصل کرده و تا رسیدن پروتئین‌ها به ژل پایین، حدود ۴۵ دقیقه جریان با ولتاژ ۱۲۰ برقرار شد.

۸. وسترن بلات یا ایمنوبلاتینگ:ایمنوبلاتینگ روشی است که طی آن باندهای پروتئینی جدا شده توسط ژل الکتروفوز به غشایی از جنس نیترو سلولوز یا PVDF انتقال یافته و سپس به وسیله آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین های روی آن شناسایی می شود. انتقال نمونه ها از ژل به کاغذ توسط جریان الکتریکی صورت گرفت.

۹. بعد از اتمام الکتروفوز ژل به آرامی از شیشه‌ها جدا شده و در بافر انتقال قرار گرفت. سپس کاغذ PVDF به اندازه ژل بریده شده و برای فعال شدن به مدت ۱ دقیقه در متانول شیک شده و با آب مقطر شسته شد و درون بافر انتقال قرار گرفت. در حین قرار دادن کاغذ صافی روی کاغذ PVDF و کاغذ PVDF روی ژل، حباب‌هایی ایجاد شده توسط حرکت آهسته اسپیسر روی کاغذ صافی خارج گردید. در نهایت دستگاه و با ولتاژ ۱۲۰ میلی ولت به مدت یک ونیم ساعت به منبع مولد جریان متصل گشته و پروتئین‌های موجود در ژل به کاغذ منتقل گردید.

۱۰. مرحله بلاکینگ: در مرحله بلاکینک، محلول Blocking به منظور پوشاندن کاغذ برای جلوگیری از واکنش غیر اختصاصی آنتی بادیه اولیه به کار می‌رود.

۱۱. مرحله انکوبه کردن با آنتی بادی اولیه و ثانویه: پس از پایان یافتن زمان بلاکینگ کاغذ با آنتی بادی اولیه‌ای که با محلول بلاکینگ به مقدار معین آنتی بادی اولیه β-actin (sc-47778,1: 300) مخلوط و رقیق شده ، به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت انکوبه گردید. سپس کاغذ با آنتی بادی ثانویه با غلظت (۱:۱۰۰۰) برای تمام آنتی‌بادی‌های اولیه به مدت یک ساعت و ۱۵ دقیقه در دمای اتاق شیک شد.

نسخه پیش انتشار

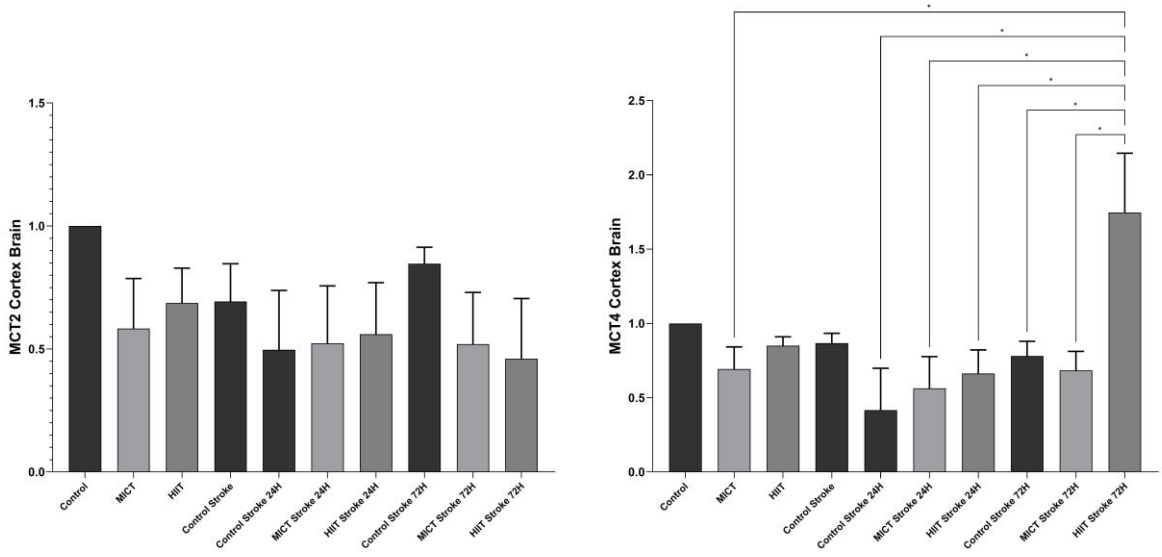
۱۲. مرحله آشکارسازی: پس از شست‌وشوی نهایی مرحله قبل آب اضافی کاغذ PVDF روی سلفون قرار گرفت و محلول کمولومینسانس با سمپلر روی نواحی باند مورد نظر ریخته شد. کاغذ در سلفون گذاشته شد و درون کاست فیلم قرار داده شد. برای مشاهده باند پروتئینی مورد نظر فیلم عکاسی را بر کاغذ دارای پوشش نایلونی گذاشته و در کاست بسته شد. مدت زمان باقی ماندن فیلم در کاست به نوع آنتی بادی و شدت نور دیده شده از باند پروتئینی بستگی داشت. در مورد آنتی‌بادی‌های MCT2 و MCT4، ۶۰ تا ۸۰ ثانیه و در مورد آنتی‌بادی بتاهاکتین ۱۰، ثانیه زمان مناسبی بود. سپس در تشتک آب فیلم را به مدت ۲۰ ثانیه شسته و بعد از آن به مدت ۲۰ ثانیه در محلول ثبوت تکان داده شد. سپس مجدداً فیلم را با آب جاری شسته و با گیره آویزان کرده تا خشک شدند.

تحلیل آماری: نرمال بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیروویلک بررسی شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت معنی‌دار بودن از آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی میانگین‌ها و جهت گزارش اندازه اثر (Effect Size) از آزمون Eta Squared استفاده شد. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارها SPSS نسخه ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۲/۲ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر، $P\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است. طراحی نمودارها از طریق نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخه ۱۰/۲/۲ طراحی شد.

نتایج

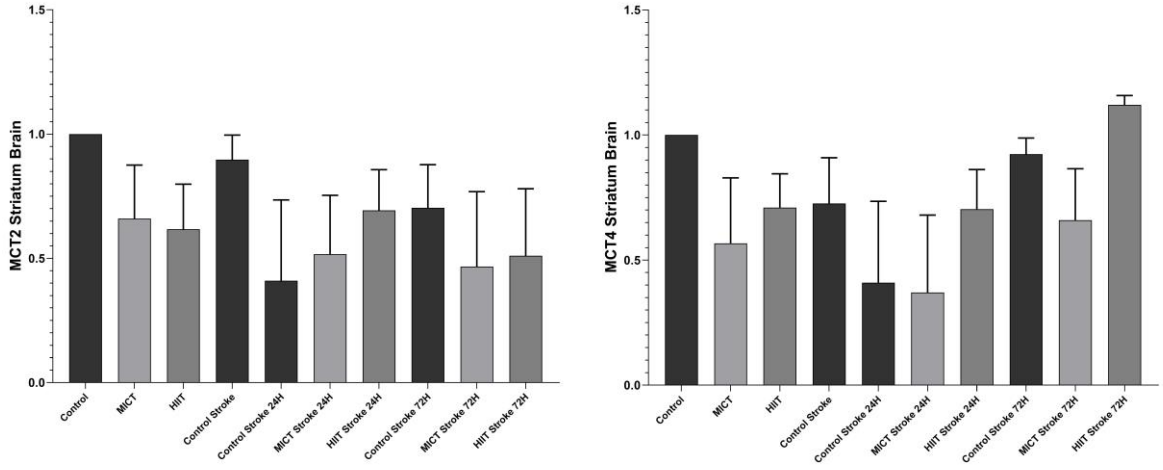
تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آنوای یک‌طرفه نشان داد چهار هفته تمرین‌های MCIT و HIIT منجر به تفاوت معنی‌داری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT2 (η^2=۰/۲۷؛ p=۰/۵۹؛ F=۰/۸۳) در بافت قشر مغز رت‌ها نمی‌شود (شکل ۱).

در مقابل نتایج نشان داد چهار هفته تمرین‌های MCIT و HIIT منجر به تفاوت معنی‌داری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT4 (η^2=۰/۶۱؛ p=۰/۰۰۸؛ F=۳/۵۹) در بافت قشر مغز رت‌ها می‌شود (شکل ۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تفاوت معنی‌دار بین جفت گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکته ۷۲ ساعته (p=۰/۰۲)؛ گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه کنترل سکته ۷۲ ساعته (p=۰/۰۴)؛ گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه HIIT سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۱)؛ گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۰۹)؛ گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه کنترل سکته ۲۴ ساعته (p=۰/۰۰۳) و گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT (p=۰/۰۲) می‌باشد. در بین دیگر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین و انحراف معیار محتوای MCT2 و MCT4 در بافت قشر مغز

از طرفی تجزیه و تحلیل داده‌ها از طریق آنوای یک‌طرفه نشان داد چهار هفته تمرین‌های MCIT و HIIT منجر به تفاوت معنی‌داری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT2 ($F=۰/۷۵$ ؛$p=۰/۶۶$ ؛$\eta^2=۰/۲۵$) در بافت استریاتوم مغز رت‌ها نمی‌شود (شکل ۲). همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد چهار هفته تمرین‌های MCIT و HIIT منجر به تفاوت معنی‌داری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT4 ($F=۱/۴۷$ ؛$p=۰/۲۲$ ؛$\eta^2=۰/۳۹$) در بافت استریاتوم مغز رت‌ها نمی‌شود (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین و انحراف محتوای MCT2 و MCT4 در بافت استریاتوم مغز

بحث و نتیجه‌گیری

این تحقیق با هدف بررسی تاثیر چهار هفته تمرین MICT و HIIT بر مقادیر شاتل‌های MCT2 و MCT4 بافت‌های قشری و استریاتوم مغز رت‌های نژاد ویستار سالم و سکته مغزی انجام شد، که نتایج نشان داد به دنبال چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT تفاوت معنی‌داری در محتوای MCT2 بافت قشری و MCT2 و MCT4 در بافت استریاتوم مغز رت‌ها سالم و سکته مغزی وجود ندارد. با این وجود تفاوت معنی‌داری در محتوای MCT4 بافت قشری بین گروه HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به دیگر گروه‌های MICT سکته ۷۲ ساعته، کنترل سکته ۷۲ ساعته، HIIT سکته ۲۴ ساعته، MICT سکته ۲۴ ساعته، کنترل سکته ۲۴ ساعته و MICT مشاهده شد.

متابولیسم لاکتات به عنوان یک منبع انرژی مناسب برای حفظ عملکردهای عصبی، از جمله تحریک‌پذیری عصبی، انعطاف‌پذیری، یکپارچگی حافظه و تنظیم هموستاز عصبی عرضه می‌شود (۲۹). در مدل‌های ایسکمی و آسیب مغزی، انسداد انتقال لاکتات باعث آسیب و اختلال عملکرد عصبی می‌شود؛ بنابراین، لاکتات ممکن است از آسیب عصبی مغزی جلوگیری کند (۳۰). شاتل‌های لاکتات برای حفظ عملکرد عصبی به ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند ایسکمی مهم است و مؤلفه مهم فعال‌سازی نورون را برجسته می‌کند (۳۱). فعالیت‌های ورزشی نقش مهمی در متابولیسم لاکتات و شاتل‌های آن یعنی MCTs دارد. شرایط تمرینی مانند نوع، شدت، مدت و دیگر عوامل پاتولوژیک و فیزیولوزیک می‌تواند در تنظیم متابولیسم لاکتات و شاتل‌های آن در مغز برجسته باشند (۳۲). شرایط تمرینی از جمله شدت فعالیت‌های ورزشی می‌تواند به عنوان یک عامل کلیدی در تغییر MCTها باشد. در مطالعه‌ای توسط Gao و همکاران (۲۰۲۳) به بررسی همبستگی بین سازگاری با خستگی ناشی از ورزش شدید، متابولیسم لاکتات مغز و آسیب هیپوکسی عصبی در محیط هیپوکسی پرداختند. بیان MCT2، MCT4 و محتوای لاکتات در مغز موش به تدریج افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مکانیسم وابسته به MCTها در سازگاری بدن با خستگی مرکزی دخیل است و مبنای بالقوه‌ای برای مداخله پزشکی برای خستگی ناشی از ورزش شدید فراهم می‌کند (۳۳). در تحقیق Gao و همکاران ما شاهد افزایش MCT2 و MCT4 به دنبال انجام تمرین شدید هستیم و این نتایج با افزایش محتوای MCT4 بخش قشری در تحقیق حاضر در گروه تمرین HIIT سکته مغزی ۷۲ ساعته هم‌راستا است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بعد از ۷۲ ساعت سکته مغزی در گروه تمرین HIIT محتوای MCT4 در بافت قشری مغز

افزایش می‌یابد که می‌تواند به دلیل خون‌رسانی مجدد و برداشت لاکتات در این بافت باشد. در هر دو تحقیق Gao و همکاران و تحقیق حاضر به سطوح مختلفی از مغز بر اثر هیپوکسی و سکته مغزی آسیب رسیده بود که این آسیب می‌تواند تجمع لاکتات را افزایش دهد؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که آسیب‌های مغزی سطوح لاکتات و بیان ناقلان MCTs را افزایش دهد که این افزایش می‌تواند در انتقال و پاکسازی لاکتات مغز نقش موثری داشته باشد (۳). با این حال تغییر معنی‌داری به دنبال انجام تمرین‌های MICT و HIIT در گروه سالم در محتوای MCTها مشاهده نشد. در راستای افزایش سطوح MCTs در مدل‌های حیوانی که دچار آسیب مغزی هستند در تحقیقی توسط ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان داده شد که در موش‌های مدل آلزایمری بیان MCT1، MCT2 و MCT4 در اندوتلیال و هیپوکامپ پس از یک دوره طولانی تمرین هوازی منظم افزایش می‌یابد (۳۴). لاکتات مشتق شده از گلیکوژن مغز برای نورون‌ها حیاتی است. به طور خلاصه، لاکتات تولیدشده توسط تجزیه گلیکوژن در مغز از طریق MCTها به نورون‌ها منتقل می‌شود و به عنوان منبع انرژی برای نورون‌ها عمل و به حفظ عملکرد آنها کمک می‌کند. این سیستم به عنوان شاتل لاکتات عصبی در عملکردهای مغزی، مانند افزایش متابولیسم، در دسترس بودن سوبسترا و همچنین تقویت عملکردهای آگاهی و حافظه از طریق تمرین‌های ورزشی هوازی نقش دارد (۲۳, ۳۵).

نشان داده شده است که خستگی یک علامت شایع و ناتوان‌کننده در سکته مغزی مزمن است (۳۶). شدت‌های مختلف و انواع تمرین‌های ورزشی و خستگی ذهنی‌بدنی می‌تواند با افزایش تنش در اندام‌ها منجر به افزایش تولید لاکتات شود. عدم تعادل متابولیسم انرژی در مغز منجر به اختلال در حفظ سیستم عصبی مرکزی برای ارسال مداوم تکانه‌های عصبی می‌شود. در طول فعالیت ورزشی شدید، لاکتات آزادشده از آستروسیت‌ها توسط نورون‌های ذخیره شده برای انرژی جهت حفظ انتقال سیناپسی جذب می‌شود، فرآیندی که با واسطه‌های انتقال‌دهنده‌های MCTs در CNS انجام می‌شود (۳۷).در این راستا در تحقیقی چن و همکاران (۲۰۲۲) ارتباط بین سازگاری بدن با خستگی ناشی از ورزش و بیان MCTs را در قشر مغز بررسی کردند. میزان بیان MCT2 و MCT4 در گروه‌های خستگی تمرین‌کرده نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. این محققان بیان کردند تنظیم متابولیسم اسید لاکتیک مغزی نشان‌دهنده افزایش بیان MCTs در قشر مغز مربوط به سازگاری بدن با خستگی ناشی از ورزش است که می‌تواند به عنوان هدفی برای مداخلات پزشکی خستگی ناشی از ورزش استفاده شود (۳۸). همچنین در تحقیقی دیگر Matsui و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که سطوح MCT2 در بافت قشری و هیپوکامپ مغز به دنبال یک دوره تمرین حاد با شدت متوسط افزایش می‌یابد؛ این افزایش در عضله اسکلتی نیز مشاهده شد. همچنین سطوح لاکتات و ATP افزایش و در مقابل غلظت گلیکوژن مغز کاهش یافته بود. این محققان بیان کردند که کاهش گلیکوژن مغز یک عامل احتمالی برای خستگی مرکزی ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند باشد (۳۹). نتایج تحقیق‌های چن و همکاران و Matsui و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در گروه‌های تمرینی سالم هم‌راستا نیست؛ زیرا در نتایج تحقیق حاضر ما شاهد تغییر معنی‌داری در سطوح MCT2 و همچنین MCT4 در گروه‌های تمرینی HIIT و MICT سالم در بافت قشری و استریاتوم مغز نبودیم. با این حال محتوای MCT4 در بافت قشری به دنبال سکته مغزی در گروه HIIT پس از ۷۲ ساعت افزایش یافت. به نظر می‌رسد که در طی این افزایش معنی‌داری محتوای MCT4 در بافت قشری مغز وظیفه خروج اسیدوز درون سلولی در ترکیب با پیروات (که میل ترکیبی بالایی به آن دارد) بر عهده MCT4 باشد. با این عمل از اسیدوز درون سلولی کاسته و بدین ترتیب مسیرهای نکروز فعال‌شده بوسیله اسیدوز کمتر شده و حجم ضایعه ناشی از سکته هم کم می‌شود. یکی از دلایل مهم دیگر می‌تواند تعداد کم آزمودنی‌های اندازه‌گیری‌شده در تحقیق حاضر به عنوان یک محدویت باشد. با این وجود لاکتات حاصل از گلیکوژنولیز مغز برای حفظ عملکرد مغز حیاتی است. این یافته‌ها شواهد مستقیمی را برای نقش پرانرژی لاکتات مشتق‌شده از گلیکوژن در مغز است که بر اهمیت سطح گلیکوژن مغز در ظرفیت‌های هوازی دلالت دارد. این نقش پرانرژی لاکتات وابسته به سطوح MCTها است. MCTها به عنوان شاتل لاکتات در اندام‌های مهم مانند مغز و قلب می‌تواند علاوه بر پاکسازی آن در خون و افزایش عملکردهای ورزشی منجر به در دسترس بودن سوبسترا برای آن اندام‌ها شود (۴۰). با این حال افزایش ناشی از ورزش در بیان MCT2 و MCT4 نشان داده شده است (۴۱, ۴۲). مطالعاتی که فعالیت‌های ورزشی حاد را بررسی کرده‌اند اغلب یک اثر گذرا به دنبال یک دوره تمرینی را بر روی تمام ایزوفرم‌های MCT نشان داده‌اند (۲۱, ۳۹)؛ در حالی که مطالعاتی که تاثیر طولانی‌مدت فعالیت‌های ورزشی را ارزیابی کرده‌اند نتایج متفاوتی را بر روی سایر ایزوفرم‌های MCT نشان داده‌اند (۴۳). در این راستا در تحقیقی توسط Scariot و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که رت‌های تمرین‌دیده هوازی بیان پروتئین

MCT2 را در هیپوتالاموس مغز افزایش می‌دهند که با جذب لاکتات در نورون‌ها مرتبط است. این محققان بیان کردند که تمرین هوازی مرتبط با سبک زندگی فعال‌تر در تعدیل MCT موثرتر است. تمرین هوازی باعث افزایش MCT4 در هیپوتالاموس و کاهش MCT4 در عضلات موش‌های صحرایی شد. به نظر می‌رسد این تغییرات مستقل از ظرفیت هوازی باشد، زیرا هر دو گروه تمرین‌دیده افزایش مشابه‌ای در سرعت بحرانی نشان دادند. علاوه بر این، تأثیر مثبت قوی تمرین هوازی و بنابراین ظرفیت هوازی را بر MCT2 در هیپوتالاموس نشان می‌دهد و تغییرات در متابولیسم انرژی در رت‌های فعال فیزیکی ممکن است با تنظیم مثبت MCT4 هیپوتالاموس مرتبط باشد (۴۴). نتایج تحقیق Scariot و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در محتوای MCT2 و MCT4 متناقض است؛ زیرا در تحقیق حاضر تفاوت معنی‌داری در محتوای این دو MCT به دنبال انجام تمرین‌های MICT و HIIT در گروه‌های سالم مشاهده نشد و این در حالی است که در تحقیق Scariot و همکاران ما شاهد افزایش محتوای MCT2 و MCT4 هستیم. با وجود اینکه هر دو نوع تمرین از نوع هوازی بوده است، اما شدت‌ها و مدت زمان تمرین‌ها متفاوت می‌باشد. شرایط تمرینی یکی از عوامل مهم در تاثیرگذاری در سطوح و محتوای عوامل سلولی است که می‌تواند منجر به نتایج متناقض شود. همچنین شایان ذکر است که در تحقیق حاضر مکان‌های اندازه‌گیری در مغز بافت‌های قشر و استریاتوم بودند و این در حالی است که در تحقیق Scariot و همکاران مکان اندازه‌گیری هیپوتالاموس مغز بود.

انجمن قلب آمریکا (AHA) فعالیت‌های ورزشی هوازی منظم را به عنوان بخشی از پیشگیری و درمان سکته مغزی توصیه می‌کند (۳۶). فعالیت‌های ورزشی هوازی، بخش اصلی و جدایی‌ناپذیر توانبخشی از سکته مغزی است و نمی‌تواند جایگزینی برای داروهای معمولی یا درمان‌های جراحی در نظر گرفته شود. تأثیر فعالیت‌های ورزشی هوازی برای بیماران پس از سکته مغزی و نیاز به اجرای برنامه‌های ورزشی پس از سکته بسیار مهم است (۴۵). در تحقیقی بالینی محققان گزارش کردند که در هیپوکامپ بدنبال سکته مغزی ایسکمیک اختلال در تعاملات متابولیک بین نورون‌ها و لاکتات پس از سکته مغزی ممکن است باعث اختلال در یادگیری و حافظه شود و ایسکمی مغزی MCT2/MCT4 منجر به جبران ناکافی در هیپوکامپ و قشر می‌شود و تنظیم MCT2/MCT4 ممکن است برای تامین انرژی بافت مغز در ناحیه ایسکمیک مفید باشد (۴۶). نقش خاص شاتل لاکتات در انواع سلول‌های مختلف در طول فعالیت‌های ورزشی هنوز به روشنی مشخص نشده است و نیاز به مطالعات بیشتری دارد؛ با این وجود هموستاز لاکتات مغز به عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم عصبی زیستی در فعالیت‌های ورزشی در نظر گرفته می‌شود، که نشان می‌دهد MCTها و ظرفیت میتوکندری برای اکسیداسیون لاکتات به ترتیب در انتقال لاکتات و تولید انرژی مغز نقش دارند. از این رو، مطالعات آینده نیاز به بررسی اثر هم‌افزایی MCTs و عملکرد میتوکندری بر حفظ هموستاز انرژی مغز در طول فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی دارند (۴۷). نشان داده شده است که برخلاف عضلات، مغز تغییرات متابولیک کمتری را در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی منظم نشان می‌دهد (۲۲). همچنین یکی از دلایل سلولی‌ملکولی مهم جایگاه ترشح MCTهای ۲ و ۴ در مغز است. MCT4 عمدتاً در آستروسیت‌هایی با فعالیت گلیکولیتیک بالا و تولید مقادیر زیادی لاکتات بیان می‌شود؛ بنابراین، MCT4 در انتقال لاکتات به داخل و خارج آستروسیت‌ها شرکت می‌کنند. MCT2 عمدتاً در نورون‌هایی با توانایی اکسیداسیون بالا بیان می‌شود و مسئول جذب لاکتات خارج سلولی است. MCT2 برای لاکتات کمتر از ۱ میلی‌مولار واکنش می‌دهد. با تفاوت در غلظت لاکتات در داخل و خارج سلول، MCT2 واقع در غشای نورون‌ها لاکتات را از فضای خارج سلولی به داخل سلول در امتداد گرادیان غلظت منتقل می‌کند (۴۷). علاوه بر این، بیان و مکان روی غشای پلاسمایی MCTs در مغز تغییراتی را در پاسخ به شرایط، فعالیت‌های ورزشی هوازی شدید، ایسکمی و روزه‌داری طولانی نشان می‌دهد و همچنین به نظر می‌رسد حساس به سیگنال‌های مختلف ناشی از فعالیت عصبی و انواع مواد عصبی فعال مانند نورآدرنالین، انسولین، فاکتورهای رشد شبه انسولین و BDNF است (۴۷, ۴۸).

در نهایت انجام چهار هفته تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی پرشدت بر MCT2 بافت قشری و MCT2 و MCT4 بافت استریاتوم مغز رت‌ها تغییر معنی‌داری را نشان نداد؛ با این وجود تفاوت معنی‌داری در محتوای MCT4 بافت قشری بین گروه HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به دیگر گروه‌ها مشاهده شد. این می‌تواند به دلیل تفاوت در مدت، شدت و نوع تمرین‌های ورزشی باشد. همچنین جایگاه‌های اندازه‌گیری شده MCTها در مغز با توجه به کارایی هر شاتل در آن جایگاه متفاوت است و این می‌تواند بر معنی‌داری MCTها تاثیرگذار باشد؛ بنابراین با توجه به شرایط متفاوت تمرین‌های ورزشی و شرایط مختلف تمرینی نیاز به بررسی بیشتری برای روشن‌شدن متابولیسم لاکتات در جایگاه‌ای مختلف مغز و دیگر اندام‌ها وجود دارد.

منابع

1. Adoukonou T, Agbétou M, Bangbotche R, Kossi O, Mefo PF, Magne J, et al. Long-term mortality of stroke survivors in Parakou: 5-year follow-up. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2020;29(6):104785.
2. Yamagata K. Lactate Supply from Astrocytes to Neurons and its Role in Ischemic Stroke-induced Neurodegeneration. Neuroscience. 2022;481:219-31.
3. Yu X, Zhang R, Wei C, Gao Y, Yu Y, Wang L, et al. MCT2 overexpression promotes recovery of cognitive function by increasing mitochondrial biogenesis in a rat model of stroke. Animal Cells and Systems. 2021;25(2):93-101.
4. Lushchak VI, Duszenko M, Gospodaryov DV, Garaschuk O. Oxidative Stress and Energy Metabolism in the Brain: Midlife as a Turning Point. Antioxidants (Basel). 2021;10(11).
5. Zhu XH, Lu M, Chen W. Quantitative imaging of brain energy metabolisms and neuroenergetics using in vivo X-nuclear (2)H, (17)O and (31)P MRS at ultra-high field. J Magn Reson. 2018;292:155-70.
6. Monsorno K, Ginggen K, Ivanov A, Buckinx A, Lalive AL, Tchenio A, et al. Loss of microglial MCT4 leads to defective synaptic pruning and anxiety-like behavior in mice. Nature Communications. 2023;14(1):5749.
7. Li R, Yang Y, Wang H, Zhang T, Duan F, Wu K, et al. Lactate and Lactylation in the Brain: Current Progress and Perspectives. Cellular and Molecular Neurobiology. 2023;43(6):2541-55.
8. Plourde G, Roumes H, Suissa L, Hirt L, Doche É, Pellerin L, et al. Neuroprotective effects of lactate and ketone bodies in acute brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.0(0):0271678X241245486.
9. Karagiannis A, Gallopin T, Lacroix A, Plaisier F, Piquet J, Geoffroy H, et al. Lactate is an energy substrate for rodent cortical neurons and enhances their firing activity. Elife. 2021;10:e71424.
10. Pérez-Escuredo J, Van Hée VF, Sboarina M, Falces J, Payen VL, Pellerin L, Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2016;1863(10):2481-97.
11. Ueno M, Chiba Y, Murakami R, Miyai Y, Matsumoto K, Wakamatsu K, et al. Distribution of Monocarboxylate Transporters in Brain and Choroid Plexus Epithelium. Pharmaceutics. 2023;15(8):2062.
12. EL-Seedy A, Pellerin L, Page G, Ladeveze V. Identification of Intron Retention in the Slc16a3 Gene Transcript Encoding the Transporter MCT4 in the Brain of Aged and Alzheimer-Disease Model (APPswePS1dE9) Mice. Genes. 2023;14(10):1949.
13. Sun X, Wang M, Wang M, Yao L, Li X, Dong H, et al. Role of Proton-Coupled Monocarboxylate Transporters in Cancer: From Metabolic Crosstalk to Therapeutic Potential. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020;8.
14. Lundquist AJ, Llewellyn GN, Kishi SH, Jakowec NA, Cannon PM, Petzinger GM, Jakowec MW. Knockdown of Astrocytic Monocarboxylate Transporter 4 in the Motor Cortex Leads to Loss of Dendritic Spines and a Deficit in Motor Learning. Molecular Neurobiology. 2022;59(2):1002-17.
15. Pang R, Wang X, Du Z, Pei F, Li Z, Sun L, et al. The distribution and density of monocarboxylate transporter 2 in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of wild-type mice. Journal of Anatomy. 2020;236(2):370-7.
16. Medel V, Crossley N, Gajardo I, Muller E, Barros LF, Shine JM, Sierralta J. Whole-brain neuronal MCT2 lactate transporter expression links metabolism to human brain structure and function. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022;119(33):e2204619119.
17. Han P, Zhang W, Kang L, Ma Y, Fu L, Jia L, et al. Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. Adv Exp Med Biol. 2017;1000:131-51.
18. Rosenfeldt AB, Linder SM, Davidson S, Clark C, Zimmerman NM, Lee JJ, Alberts JL. Combined Aerobic Exercise and Task Practice Improve Health-Related Quality of Life Poststroke: A Preliminary Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2019;100(5):923-30.
19. Freitas DA, Rocha-Vieira E, De Sousa RAL, Soares BA, Rocha-Gomes A, Chaves Garcia BC, et al. High-intensity interval training improves cerebellar antioxidant capacity without affecting cognitive functions in rats. Behavioural Brain Research. 2019;376:112181.
20. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. Physiology & Behavior. 2018;184:6-11.
21. Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. Journal of Applied Physiology. 2014;116(9):1238-50.

22. Béland-Millar A, Takimoto M, Hamada T, Messier C. Brain and muscle adaptation to high-fat diets and exercise: Metabolic transporters, enzymes and substrates in the rat cortex and muscle. Brain Research. 2020;1749:147126.
23. Park J, Kim J, Mikami T. Exercise-Induced Lactate Release Mediates Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampus of Mice via Monocarboxylate Transporters. Frontiers in Physiology. 2021;12.
24. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. Journal of Applied Physiology. 1979;47(6):1278-83.
25. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, Pithon-Curi TC. Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2007;21(3):751-6.
26. Ramez M, Rajabi H, Ramezani F, Naderi N, Darbandi-Azar A, Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. BMC cardiovascular disorders. 2019;19:1-10.
27. Rezaei R, Nasoohi S, Haghparast A, Khodagholi F, Bigdeli MR, Nourshahi M. High intensity exercise preconditioning provides differential protection against brain injury following experimental stroke. Life Sciences. 2018;207:30-5.
28. Rousselet E, Kriz J, Seidah NG. Mouse model of intraluminal MCAO: cerebral infarct evaluation by cresyl violet staining. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2012(69):e4038.
29. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. Nature reviews neuroscience. 2018;19(4):235-49.
30. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. International journal of molecular sciences. 2015;16(11):25959-81.
31. Bhatti MS, Frostig RD. Astrocyte-neuron lactate shuttle plays a pivotal role in sensory-based neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion. Scientific Reports. 2023;13(1):12799.
32. Benítez-Muñoz JA, Cupeiro R, Rubio-Arias JÁ, Amigo T, González-Lamuño D. Exercise influence on monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and 4 (MCT4) in the skeletal muscle: A systematic review. Acta Physiologica. 2024:e14083.
33. Gao C, Yang B, Li Y, Pei W. Monocarboxylate transporter-dependent mechanism is involved in the adaptability of the body to exercise-induced fatigue under high-altitude hypoxia environment. Brain Research Bulletin. 2023;195:78-85.
34. Zhang W. Regular Exercise Affects the Expression of Monocarboxylate Transporters in Brains of AD Model Mice and Improves Cognitive Function. Acta Microscopica. 2019;28(2).
35. Lev-Vachnish Y, Cadury S, Rotter-Maskowitz A, Feldman N, Roichman A, Illouz T, et al. L-lactate promotes adult hippocampal neurogenesis, Front. Neurosci. 13 (2019) 403. 2019.
36. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2016;47(6):e98-e169.
37. Lee S, Choi Y, Jeong E, Park J, Kim J, Tanaka M, Choi J. Physiological significance of elevated levels of lactate by exercise training in the brain and body. Journal of Bioscience and Bioengineering. 2023;135(3):167-75.
38. Chen G, Wan W, Yurong L, Wenjuan P. Expression and Significance of Monocarboxylate Transporters in Cortex of Rats After Exercise-induced Fatigue. Laboratory Animal and Comparative Medicine. 2022;42(1):42.
39. Matsui T, Omuro H, Liu Y-F, Soya M, Shima T, McEwen BS, Soya H. Astrocytic glycogen-derived lactate fuels the brain during exhaustive exercise to maintain endurance capacity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017;114(24):6358-63.
40. Seyedi R, Tayebi SM, Zhang D, Yiming Q. The role of monocarboxylate transporter-1 and -4 in exercise and training: A mini-review article. Science & Sports. 2024;39(2):144-52.
41. Horii N, Hasegawa N, Fujie S, Uchida M, Miyamoto-Mikami E, Hashimoto T, et al. High-intensity intermittent exercise training with chlorella intake accelerates exercise performance and muscle glycolytic and oxidative capacity in rats. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2017;312(4):R520-R8.
42. Thomas C, Bishop DJ, Lambert K, Mercier J, Brooks GA. Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: current status. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2012.

43. Chatel B, Bendahan D, Hourdé C, Pellerin L, Lengacher S, Magistretti P, et al. Role of MCT1 and CAII in skeletal muscle pH homeostasis, energetics, and function: in vivo insights from MCT1 haploinsufficient mice. The FASEB Journal. 2017;31(6):2562-75.
44. Scariot PPM, Manchado-Gobatto FB, Beck WR, Papoti M, Van Ginkel PR, Gobatto CA. Monocarboxylate transporters (MCTs) in skeletal muscle and hypothalamus of less or more physically active mice exposed to aerobic training. Life Sciences. 2022;307:120872.
45. Han P, Zhang W, Kang L, Ma Y, Fu L, Jia L, et al. Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. In: Xiao J, editor. Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: From Molecular to Clinical, Part 2. Singapore: Springer Singapore; 2017. p. 131-51.
46. Lu Y, Li M, Zhuang Y, Lin Z, Nie B, Lei J, et al. Combination of fMRI and PET reveals the beneficial effect of three-phase enriched environment on post-stroke memory deficits by enhancing plasticity of brain connectivity between hippocampus and peri-hippocampal cortex. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2024;30(3):e14466.
47. Xue X, Liu B, Hu J, Bian X, Lou S. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. Nutrition & Metabolism. 2022;19(1):52.
48. Elizondo-Vega R, García-Robles MA. Molecular characteristics, regulation, and function of monocarboxylate transporters. Glial Amino Acid Transporters. 2017:255-67.

نسخه پیش انتشار