

**The effect of HIIT on lactate transporters involved in the ANLS pathway and BDNF in the hippocampal tissue of young and aged male Wistar rats**

**Shirin Shayegan mehr, Aliakbar Alizadeh\*, Mehrzad Shabani, Saeed Ahmadi barati**

Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

**Abstract**

**Background and Purpose:** The increasing elderly population and the aging process pose challenges to memory, learning, neuroplasticity, and cognitive function of the central nervous system. Given the potential of high-intensity interval training (HIIT) to alter body lactate levels, this study investigates the effects of HIIT and lactate as a non-pharmacological and therapeutic strategy on the levels of brain-derived neurotrophic factor and lactate transporters associated with age-related markers, including cognition, memory, learning, and neural plasticity, in young adult and induced-aged mice.

**Materials & Methods:** In this study, 40 male Wistar rats with an average age of 12 weeks and a weight range of 200–220 grams were purchased and randomly divided into four groups: young adult control, induced-aged control, young adult with HIIT, and induced-aged with HIIT. To induce aging, two groups of mice received daily intraperitoneal injections of D-galactose for 8 weeks, while the other two groups received normal saline. Following the induction of aging, an 8-week HIIT protocol was implemented. This protocol consisted of 3 training sessions per week, with each session including 6 repetitions of 4 minutes of exercise at 85–95% of maximum training capacity, followed by 3 minutes of recovery at 40–50% of maximum training capacity. Forty-eight hours after the last training session, hippocampal tissue was extracted from the mice's brains. Lactate transporter levels (MCT2 and MCT4) were measured using Western blot, and BDNF levels were assessed using ELISA. Data analysis was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test, with statistical significance set at  $P \leq 0.05$ .

**Results:** The results indicated that in young adult mice, HIIT had no significant effect on MCT2 levels ( $P \geq 0.05$ ). In induced-aged mice, MCT2 levels were significantly reduced ( $P < 0.0001$ ). HIIT in induced-aged mice led to a significant increase in MCT2 levels ( $P < 0.001$ ). In young adult mice, HIIT resulted in a significant increase in MCT4 levels ( $P < 0.01$ ). Aging induction caused a significant reduction in MCT4 levels ( $P < 0.0001$ ). HIIT in induced-aged mice resulted in a significant increase in MCT4 levels ( $P < 0.001$ ). In young adult mice, HIIT had no significant effect on BDNF levels ( $P \geq 0.05$ ). In induced-aged mice, BDNF levels were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). HIIT in induced-aged mice led to a notable increase in BDNF levels, but this increase was not statistically significant ( $P \geq 0.05$ ).

**Conclusion:** The levels of lactate transporters MCT2 and MCT4, as well as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), decrease with aging. However, HIIT exercise can partially compensate for this reduction. HIIT proves to be an effective method for enhancing the expression of MCT2, MCT4, and BDNF in aged mice, while its impact is less pronounced in young adults. This type of training can serve as an effective non-pharmacological strategy to improve cognitive function in the elderly by modulating lactate metabolism and age-related neural adaptations in the hippocampus.

**Keywords:** Aging, Hippocampus, HIIT, Lactate, MCT2, MCT4, BDNF

**How to cite this article:** Shayegan Mehr S, Alizadeh A, Shabani M, Ahmadi Barati S. The effect of HIIT on lactate transporters involved in the ANLS pathway and BDNF in the hippocampal tissue of young and aged male Wistar rats. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(1):1-?.

\*Corresponding Author's E-mail: a.alizadeh@scu.ac.ir

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.236810.1294>

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی  
۱۴۰۴، دوره ۱۸، شماره ۱، صفحه‌های ۹۹-۹۹

مقاله پژوهشی

## تاثیر تمرینات HIIT بر انتقال دهنده‌های لاکتات مسیر ANLS و BDNF در بافت هیپوکمپ موش‌های نر جوان و سالمند نژاد ویستار

شیرین شایگان مهر، علی اکبر علی‌زاده\*، مهرزاد شعبانی، سعید احمدی براتی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

### چکیده

**مقدمه و هدف:** افزایش جمعیت سالمندان و روند سالمندی مشکلاتی برای حافظه، یادگیری، نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. با توجه به پتانسیل تمرینات HIIT در تغییر سطوح لاکتات بدن، این تحقیق به بررسی اثر تمرین HIIT و لاکتات به عنوان یک راهبرد غیر دارویی و درمانی بر سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و ناقل‌های لاکتاتی که با نشانگرهای مرتبط با افزایش سن، شامل شناخت، حافظه، یادگیری و نوروپلاستیسیته عصبی ارتباط دارند، در موش‌های جوان بالغ و موش‌های القا سالمندی پرداخته است.

**روش پژوهش:** در این پژوهش ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۱۲ هفته و محدوده وزنی ۲۲۰-۲۴۰ گرم خریداری و به طور تصادفی در چهار گروه کنترل جوان بالغ، کنترل القای سالمندی، جوان بالغ با تمرین تناوبی و القای سالمندی با تمرین تناوبی تقسیم شدند. برای مدل القای سالمندی به مدت ۸ هفته، روزانه به دو گروه از موش‌ها از طریق تزریق درون صفاقی، دی‌گالاکتوز تزریق شد و دو گروه دیگر نیز نرمال سالیان دریافت کردند. پس از القای سالمندی، پروتکل تمرین تناوبی شدید به مدت ۸ هفته انجام گرفت. به این صورت که هر هفته شامل ۳ جلسه تمرینی و هر جلسه با ۶ تکرار و به صورت ۴ دقیقه تمرین با شدت معادل ۹۵-۸۵٪ بیشینه ظرفیت تمرینی و ۳ دقیقه بازیابی با شدت معادل ۵۰-۴۰٪ بیشینه ظرفیت تمرینی بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بافت هیپوکمپ از مغز موش‌ها خارج. مقادیر ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 با روش وسترن بلات و مقادیر فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز BDNF با روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها نیز از آزمون آنوای یک راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. معنی داری در سطح  $P \leq 0/05$  بود.

**نتایج:** نتایج نشان داد که در موش‌های جوان بالغ، تمرین HIIT تأثیر معناداری بر سطح MCT2 نداشت ( $P \geq 0/05$ ). در موش‌های القا سالمندی، سطح MCT2 به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/0001$ ). تمرین HIIT در موش‌های القا سالمندی باعث

افزایش قابل توجه MCT2 شد ( $P < 0/001$ ). در موش‌های جوان بالغ، تمرین HIIT موجب افزایش معنادار MCT4 شد ( $0/01$ ). القای سالمندی منجر به کاهش معنادار MCT4 گردید ( $P < 0/001$ ). تمرین HIIT در موش‌های القا سالمندی موجب افزایش معنی‌دار MCT4 شد ( $P < 0/001$ ). در موش‌های جوان بالغ، تمرین HIIT تأثیر معناداری بر سطح BDNF نداشت ( $P \geq 0/05$ ). در موش‌های القا سالمندی، سطح BDNF به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/01$ ). تمرین HIIT در موش‌های القا سالمندی باعث افزایش قابل توجه BDNF شد اما این افزایش معنادار نبود ( $P \geq 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** سطوح ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 و فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز BDNF در اثر افزایش سن کاهش می‌یابد، با این حال تمرین ورزشی HIIT، می‌تواند این کاهش را تا حدی جبران کند. تمرین HIIT یک روش مؤثر برای افزایش بیان MCT2، MCT4 و BDNF در سالمندان است، درحالی‌که تأثیر آن در جوانان بالغ کمتر مشهود است. این نوع تمرین می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای بهبود عملکرد شناختی سالمندان از طریق تنظیم متابولیسم لاکتات و سازگاری‌های عصبی مرتبط با سالمندی در هیپوکمپ به کار رود.

**واژه‌های کلیدی:** سالمندی، هیپوکمپ، تمرین تناوبی با شدت بالا، لاکتات، MCT2، MCT4، BDNF

**نحوه استناد به این مقاله:** شایگان مهرش، علی‌زاده ع، شعبانی م، احمدی براتی س. تأثیر تمرینات HIIT بر انتقال دهنده‌های لاکتات مسیر ANLS و BDNF در بافت هیپوکمپ موش‌های نر جوان و سالمند نژاد ویستار. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۱): ۹-۴.

\*رایانامه نویسنده مسئول: a.alizadeh@scu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۵ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۸

## مقدمه

سالمندی بخشی از روند طبیعی و غیرقابل برگشت زندگی انسان است که به عنوان فرآیندی زیستی و پیشرونده، منجر به بروز اختلالاتی در توانایی‌های ذهنی و جسمی افراد می‌شود و در نهایت کاهش این توانایی‌ها را در پی دارد (۱). در کنار این تغییرات فردی، آمار جهانی نیز نگران‌کننده است؛ طبق گزارشی از موسسه ملی پیری در مارس ۲۰۱۶، ۸٫۵ درصد از جمعیت جهان به سن ۶۵ سال و بالاتر رسیده‌اند و پیش‌بینی می‌شود که این رقم تا سال ۲۰۵۰ به ۱۷ درصد افزایش یابد (۲). این آمار، اهمیت پرداختن به چالش‌های مرتبط با سالمندی را دوچندان می‌کند، به‌ویژه آنکه این پدیده علاوه بر اختلالات جسمی، موجب نقص در عملکردهای شناختی از جمله حافظه، یادگیری و توجه نیز می‌شود (۳). یکی از ساختارهای مغزی که بیشترین آسیب را در فرآیند سالمندی تجربه می‌کند، هیپوکمپ است؛ ناحیه‌ای در عمق لوب تمپورال میانی که نقشی حیاتی در پردازش اطلاعات مربوط به یادگیری و حافظه ایفا می‌کند. تغییرات ساختاری و عملکردی در این ناحیه از مغز، شامل کاهش تعداد نورون‌ها و اتصالات سیناپسی، به‌طور مستقیم با افت شناختی مرتبط با سن در ارتباط است. این کاهش تدریجی در انعطاف‌پذیری سیناپسی (پلاستیسیته)، عامل اصلی ضعف عملکردهای شناختی در دوران سالمندی به‌شمار می‌رود (۴). در این زمینه، فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های رشد و بقاء نورونی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، بازسازی و محافظت عصبی شناخته می‌شود. تغییر در سطوح BDNF، چه در خون و چه در بافت عصبی، با بروز بیماری‌های نورودژنراتیو، نورولوژیک و حتی قلبی‌عروقی همراه است (۵). کاهش سطح BDNF در مغز سالمندان به کاهش توانایی‌های ذهنی نظیر شناخت، حافظه، تمرکز و یادگیری منجر می‌شود. مسیر سیگنال‌دهی BDNF عمدتاً از طریق گیرنده TrkB تنظیم می‌گردد (۶). این مسیر با جلوگیری از آپوپتوز و حمایت از پایداری نورون‌ها و عملکرد سیناپسی، برای حفظ عملکرد مغز ضروری است؛ چنان‌که در مطالعات حیوانی نشان داده شده، فعال‌سازی مجدد این مسیر در موش‌های دچار پیری القاشده توانسته از تخریب نورونی و اختلالات شناختی پیشگیری کند (۷). افزون بر این، BDNF با تقویت بقاء و تمایز نورون‌های کولینرژیک و تحریک آزادسازی استیل‌کولین (ACh)، نقشی اساسی در فرآیندهای یادگیری و حافظه ایفا می‌کند. اما در دوران سالمندی، این نورون‌ها دچار تغییرات تحلیل‌برنده می‌شوند که با کاهش آنزیم کولین‌استیل‌ترانسفراز و افزایش آنزیم تجزیه‌کننده ACh یعنی استیل‌کولین‌استراز (AChE) مشخص می‌شود. در نتیجه، کاهش آزادسازی ACh و کاهش سطوح BDNF در پیری، به نقص‌های شناختی منجر می‌شود (۸). از سوی دیگر، سیستم عصبی مرکزی برای انجام فرآیندهای شناختی، حفظ پلاستیسیته عصبی و تشکیل حافظه، به سطح بالایی از انرژی نیاز دارد. اختلال در متابولیسم انرژی مغز می‌تواند باعث اختلال در انتقال سیناپسی، تخریب نورونی و در نهایت ضعف عملکرد شناختی شود (۹). در این زمینه، لاکتات به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی متابولیسم نورونی، نقشی دوگانه و اساسی ایفا می‌کند؛ نخست به‌عنوان منبع انرژی جایگزین گلوکز و دوم به‌عنوان یک مولکول سیگنال‌دهنده متابولیکی در مغز و آستروسیت‌ها که عمده سلول‌های گلیال را تشکیل می‌دهند (۱۰). لاکتات از طریق تأمین انرژی مورد نیاز نورون‌هایی که در اثر فعالیت سیناپسی بالا به انرژی بیشتری نیاز دارند، و همچنین از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی مانند ترشح BDNF، عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد (۱۱، ۱۲). شواهد نشان می‌دهند که در شرایط هیپوگلیسمی یا هنگام افزایش سطح لاکتات در اثر تمرین شدید، مغز از لاکتات به‌جای گلوکز برای تأمین انرژی استفاده می‌کند (۱۳، ۱۴). در این میان

<sup>1</sup> brain-derived neurotrophic factor

<sup>2</sup> Tropomyosin receptor kinase B

<sup>3</sup> Acetylcholine

<sup>4</sup> Acetylcholinesterase

مفهوم شاتل لاکتات آستروسیت-نورون یا<sup>۵</sup>ANLS بیان می‌شود که یک مفهوم متابولیکی است و به تبادل لاکتات بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها در مغز اشاره دارد. در این فرآیند، گلوکز توسط آستروسیت‌ها جذب شده و از طریق گلیکولیز به لاکتات تبدیل می‌شود. سپس این لاکتات به عنوان منبع انرژی اساسی برای نورون‌ها عمل می‌کند. لاکتاتی که در فضای بین سلولی وجود دارد هم شامل لاکتاتی است که توسط آستروسیت‌ها ترشح می‌شود و هم لاکتات محیطی که از طریق جریان خون وارد مغز شده است. لاکتاتی که توسط آستروسیت‌ها تولید می‌شود در هنگام انتقال از طریق MCT 1/4 از سلول خارج می‌شود. لاکتات در فضای بین سلولی از طریق MCT2 وارد نورون‌ها می‌شود و بر عملکرد نورونی تأثیر می‌گذارد (۱۵). نورون‌ها می‌توانند لاکتات را به صورت کارآمد برای تأمین نیازهای انرژی خود، به‌ویژه در دوره‌های فعالیت شدید مغزی یا هنگام فعالیت‌های شدید بدنی که دسترسی به گلوکز محدود است، استفاده کنند. این سیستم شاتلینگ کمک می‌کند تا عملکرد مغز حفظ شود و از فرآیندهایی مانند حافظه، شناخت و تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی پشتیبانی می‌کند. همچنین این شاتل توزیع کارآمد بسترهای انرژی را در مغز تضمین می‌کند و اطمینان می‌دهد که حتی در شرایط چالش برانگیز، نورون‌ها به منبع انرژی لازم دسترسی دارند. در نتیجه به سلامت و عملکرد کلی مغز کمک می‌کند (۱۶). لاکتات به وضوح نقش حیاتی در توسعه و عملکرد مغز و همچنین در فرآیندهای مختلف از جمله پلاستیسیته سیناپسی ایفا می‌کند. شاتل لاکتات آستروسیت به نورون (ANLS) قادر است نیازهای متابولیکی را در پاسخ به فعالیت سیناپسی افزایش یافته تأمین کرده و در فرآیند پلاستیسیته شرکت کند (۱۷) از طرفی، اختلال در عملکرد اجزای ANLS، مانند ناقل‌های مونوکربوکسیلات (MCTs)، یا آنزیم‌های درگیر در متابولیسم، می‌تواند منجر به تشدید بیماری‌های نورودژنراتیو شود (۱۰). ناقل MCT2 یکی از اعضای خانواده MCTها است که به انتقال مولکول‌های مونوکربوکسیلات (مانند لاکتات، پیرووات، کتون‌ها) به داخل و خارج سلول کمک می‌کند. MCT2 به‌طور عمده در سطح نورون‌ها بیان می‌شود و تمایل بالا برای جذب لاکتات و پیرووات دارد و در کبد، کلیه‌ها، بافت چربی و بیضه‌ها نیز یافت می‌شود. این پروتئین نقش کلیدی در حفظ تعادل متابولیک و تنظیم انتقال انرژی بین سلول‌ها دارد، به ویژه در سیستم عصبی مرکزی، جایی که در شاتل لاکتات آستروسیت-نورون نقش دارد. MCT2 با تسهیل جذب لاکتات توسط نورون‌ها، به حمایت از اکسیداسیون لاکتات به عنوان منبع انرژی کمک می‌کند (۱۸-۲۰). لاکتات که به صورت وابسته به MCT2 به نورون‌ها منتقل می‌شود، ممکن است از طریق تأثیر بر بیان ژن‌های  $Egr1^A$ ،  $Arc^Y$  و BDNF یا از طریق تنظیم تولید ATP برای تنظیم تحریک‌پذیری عصبی، بر انعطاف‌پذیری سیناپسی اثر بگذارد (۲۱، ۲۲). جالب‌تر اینکه مهار MCT2 منجر به کاهش جذب لاکتات توسط نورون‌ها و کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با عملکرد سیناپسی ( $PSD95$ ،  $SYP^1$  و  $GAP43$ ) توسط لاکتات شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که لاکتات از طریق MCT2 اثرات تقویت‌کننده شناختی خود را اعمال می‌کند (۲۰). همچنین، MCT4 به‌عنوان ناقل خروجی لاکتات، عمدتاً در آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیکولیتیک مانند فیبرهای عضلانی تندانقباض بیان می‌شود. این پروتئین با دفع لاکتات و یون  $H^+$ ، از اسیدی شدن سلول جلوگیری کرده و در حفظ تعادل اسید-باز و عملکرد متابولیکی سلول نقش دارد. MCT4 بخشی از سیستم همکاری متابولیک، در شاتل لاکتات بین سلول‌های دستگاه عصبی است. به طور خاص، لاکتاتی که از طریق MCT4 از سلول‌های تولیدکننده خارج می‌شود، می‌تواند توسط سلول‌های اکسیداتیو هم‌جوار جذب شده و به عنوان منبع انرژی مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، MCT4 در حفظ PH سلولی نقش حیاتی ایفا می‌کند، زیرا با دفع لاکتات همراه با یون

<sup>5</sup> Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle

<sup>6</sup> Monocarboxylate Transporters

<sup>7</sup> Activity-regulated cytoskeleton-associated protein

<sup>8</sup> Early growth response 1

<sup>9</sup> Post-Synaptic Density Protein 95

<sup>10</sup> Synaptophysin

<sup>11</sup> Growth-Associated Protein 43

H<sup>+</sup> از اسیدی شدن محیط سلولی جلوگیری می‌کند (۱۸، ۱۹). کاهش بیان MCT4 در قشر حرکتی منجر به عملکرد و یادگیری بدتر در حین کار، کاهش چگالی خارهای دندریتیک و کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با پلاستیسیته میشود (۲۱). به علاوه، مهار تولید لاکتات توسط گلیکولیز آستروسیتیک و اختلال در عملکرد MCT4 در انتقال آن از آستروسیت‌ها به نورون‌ها می‌تواند فرآیندهای حافظه را در جوندگان تضعیف کند (۲۲). در طی فرایند پیری در مغز، ممکن است به‌خاطر تغییرات در سیستم ANLS عملکرد LTP<sup>۱۲</sup> (تقویت بلندمدت) که یک فرایند پلاستیسیته سیناپسی است کاهش یابد و بر توانایی مغز برای یادگیری و حافظه اثر بگذارد. بنابراین به نظر می‌رسد MCT2 و MCT4 در فرایند یادگیری و حافظه نقش مکمل دارند که فراتر از نقش صرف در متابولیسم انرژی است (۲۳، ۲۴).

یکی از عوامل کاهش دهنده اثرات فرایند پیری بر مغز فعالیت ورزشی است. در این میان، تمرینات با شدت بالا (HIIT)، نقش مهمی در کاهش اثرات منفی پیری بر مغز ایفا می‌کنند به‌طوری‌که این تمرینات نورون‌ها در مناطق مختلف مغز بویژه هیپوکمپ، فعال کرده، باعث افزایش نورون‌زایی، تقویت پلاستیسیته عصبی و بهبود عملکرد شناختی می‌شوند و به عنوان یک عامل محافظ در برابر تخریب عصبی عمل می‌کنند (۲۵، ۲۶). اخیراً انجام تمرینات با شدت بالا برای سالمندان مورد توجه قرار گرفته است، زیرا لاکتات تولید شده در اثر انجام این تمرینات و تاثیر آن بر عملکردهای مغزی بسیار قابل توجه است. در طول تمرین با شدت بالا، احتمال تجمع لاکتات در بدن افزایش می‌یابد و افزایش لاکتات می‌تواند به فعال‌سازی بیان BDNF در هیپوکمپ کمک کند (۲۷). لاکتات می‌تواند از طریق ناقل‌های مونوکربوکسیلات (MCTs) مختلف از سد خونی-مغزی عبور کرده و در نورون‌ها، اثرات نوروتروفیک و متابولیک مختلفی اعمال کند. اتصال لاکتات به<sup>۱۳</sup> HCAR1 در نورون‌ها آنزیم آدنیلات سیکلاز را مهار و در نتیجه باعث کاهش سطح<sup>۱۴</sup> cAMP می‌شود که به کاهش بیان BDNF و تنظیم جریان خون و عملکرد سیناپسی منجر می‌شود. لاکتات می‌تواند از طریق فعال‌سازی<sup>۱۵</sup> SIRT1، مسیر PGC1α/PND5/BDNF را القا کند. لاکتات باعث افزایش NADH داخل سلولی می‌شود و منجر به افزایش سطح کلسیم و بیان ژن BDNF می‌شود. BDNF آزاد شده می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف نوروپلاستیسیته مانند نورونز، سیناپتوز، رشد شاخه‌های دندریتی و تقویت طولانی‌مدت (LTP)، پلاستیسیته عصبی را تقویت کند (۲۸). هم تمرین حاد و هم تمرین طولانی‌مدت می‌توانند بیان MCT ها در مغز را تنظیم کنند به‌طوری‌که بیان MCT ها در مناطق مرتبط با شناخت مغز پس از یک جلسه تمرین حاد افزایش می‌یابد. همچنین دو ساعت دویدن با شدت متوسط روی تردمیل می‌تواند به طور قابل توجهی سطح لاکتات، MCT1 و MCT2 را در قشر مغز و هیپوکمپ موش‌ها افزایش دهد و بیان MCT2 با بالا رفتن سطح BDNF عصبی و گیرنده آن TrkB که توسط تمرین القا می‌شود، همبستگی مثبت دارد (۲۹، ۳۰). مطالعات نشان می‌دهد که اثرات تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) در مقایسه با سایر روش‌های تمرینی، به مراتب بر روی سطح MCT معنادارتر است. در این رابطه احمدی و همکاران به مقایسه اثرات دو روش MICT و HIIT بر بیان ژن‌های MCT1، MCT4، PGC-1α<sup>۱۶</sup> و HIF-1α<sup>۱۷</sup> در عضلات اسکلتی سولئوس موش‌های صحرایی پرداختند و مشاهده کردند که اگر چه هر دو روش تمرینی منجر به افزایش معنادار سطح MCT1 و MCT4 می‌شود، ولی اثرات HIIT به مراتب بیشتر از سایر روش‌های تمرینی است (۳۱). در مطالعه‌ای نیز مشاهده کردند که در مقایسه بین تمرین با شدت‌های

<sup>12</sup> Long-Term Potentiation

<sup>13</sup> Hydroxycarboxylic Acid Receptor 1

<sup>14</sup> Cyclic Adenosine Monophosphate

<sup>15</sup> Sirtuin 1

<sup>16</sup> Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha

<sup>17</sup> Fibronectin Type III Domain Containing 5

<sup>18</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

<sup>19</sup> Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha

مختلف در موش های جوان (کم، متوسط و شدید)، تنها ورزش با شدت بالا منجر به افزایش بیان ژن های MCT1، MCT2 و BDNF در هیپوکمپ شد (۳۲). همچنین در مطالعه ای یک دوره تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) به مدت ۶ هفته به طور قابل توجهی سطوح لاکتات خون و هیپوکمپ را در موش های جوان افزایش داد و سطوح ATP هیپوکمپ، بیان MCT1/4 و BDNF را ارتقاء بخشید (۳۳). با توجه به ازیاد جمعیت سالمندان و مشکلاتی که روند پیری در حافظه، یادگیری، نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی سیستم عصبی مرکزی سالمندان ایجاد می کند، و همچنین پتانسیلی که تمرین HIIT، به واسطه تغییر سطوح لاکتات بدن، بر سطوح MCT ها و BDNF در هیپوکمپ دارد، هدف این تحقیق بررسی تاثیر تمرین HIIT و محصول آن لاکتات به عنوان یک راهبرد غیر دارویی و درمانی، بر سطوح BDNF و ناقل های لاکتات MCT2 و MCT4 شاتل ANLS در موش های جوان بالغ و القای سالمندی است.

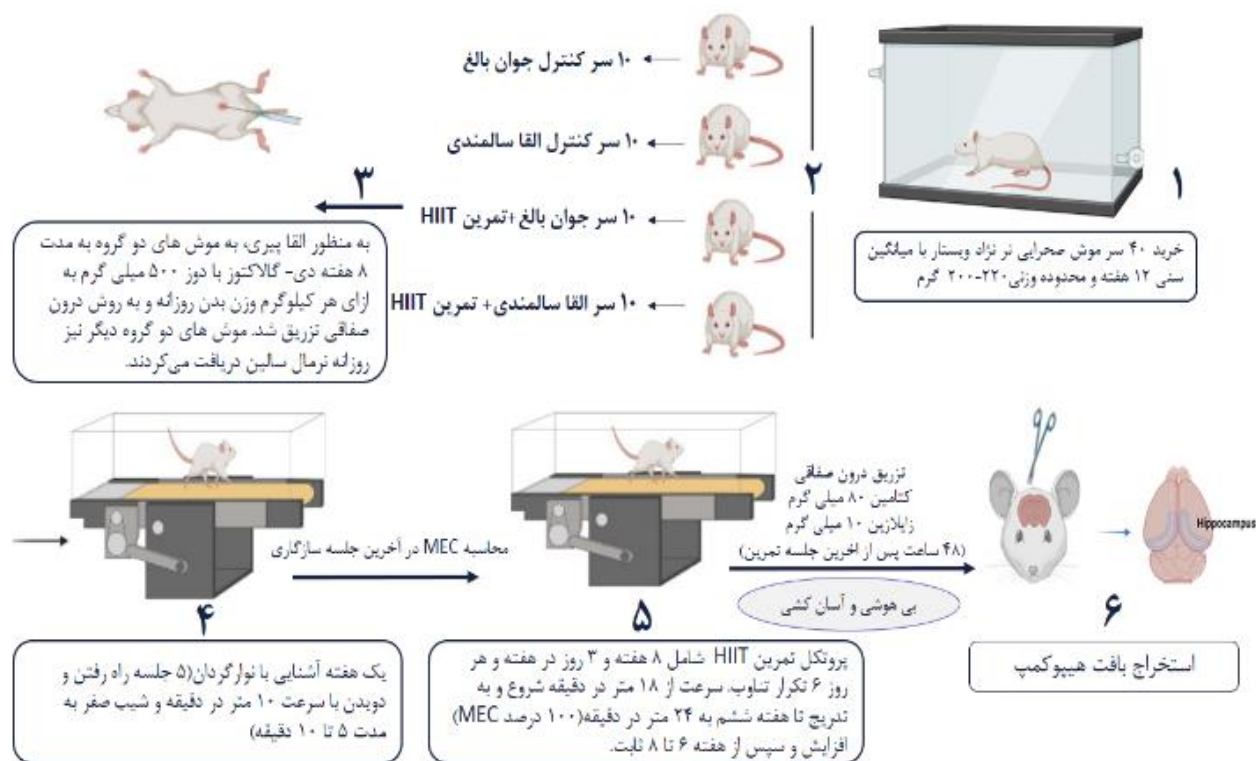
## روش پژوهش

**نمونه های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش تجربی است که نمونه گیری آن به صورت تصادفی ساده انجام شده است. در این پژوهش ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۳ ماه و محدوده وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم از دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری شدند و در خانه ی حیوانات این دانشکده با دمای ۲۰ الی ۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و تهویه مناسب و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲-۱۲ در قفس های مخصوص جوندگان از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. موش ها به صورت آزادانه به آب و غذا (پلت مخصوص جوندگان پارس، تهران)، دسترسی داشتند و به صورت تصادفی در ۴ گروه ۱۰ تایی کنترل جوان بالغ، کنترل القا سالمندی، جوان بالغ به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا و القا سالمندی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا تقسیم شدند.

**روش اجرای پژوهش:** به منظور القا پیری، به موش های دو گروه به مدت ۸ هفته دی-گالاکتوز (از شرکت سیگما آلد ریچ ساخت آلمان) با دوز ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه و به روش درون صفاقی تزریق شد و موش های دو گروه دیگر نیز روزانه نرمال سالین دریافت می کردند (۳۴).

پروتکل تمرینی: ابتدا همه حیوانات با نحوه فعالیت روی نوارگردان به مدت یک هفته آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه اجرا می شد. پس از آخرین جلسه سازگاری، هر موش بر روی تردمیل قرار گرفت تا با حداکثر سرعت تا نقطه خستگی به دویدن ادامه دهد. پس از ثبت حداکثر سرعت در حین خستگی برای هر موش، میانگین سرعت حرکت موش ها محاسبه شد (۳۵). پس از دوره سازگاری، یک آزمون ظرفیت تمرینی حداکثری (MEC) انجام شد. حیوانات با سرعت ۶ متر در دقیقه با شیب ۲۵ درصد و به مدت ۵ دقیقه تمرین داده شدند و سرعت هر ۲ دقیقه به میزان ۰٫۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا سرعتی که دیگر حیوانات قادر به تمرین بیشتر نبودند و حداکثر سرعت آنها به دست آمد. برای تعیین خستگی، آزمون زمانی متوقف شد که حیوان دیگر قادر به ادامه دویدن با افزایش سرعت تردمیل نبود و زمان زیادی را روی شوکرهای انتهای تردمیل که محرکی برای دویدن هستند، می ماند. براساس این نتایج و سرعت در حالت بیشینه توان تمرینی (MEC)، پروتکل تمرین HIIT طراحی و اجرا شد (۳۶، ۳۷). شکل ۱ طرح شماتیکی از روش اجرای این تحقیق را نشان می دهد.

<sup>20</sup> Maximum exercise capacity



شکل ۱: طرح شماتیک روش اجرای پژوهش

پروتکل تمرین HIIT شامل ۸ هفته و ۳ روز در هفته و هر روز ۶ تکرار تناوب بود. مراحل شامل ۵ دقیقه آماده سازی با ۴۰ درصد بیشینه توان تمرینی (MEC)، ۴ دقیقه تمرین با شدت بالا و معادل ۹۵-۸۵٪ بیشینه توان تمرینی، و ۳ دقیقه بازیابی با شدت ۵۰-۴۰٪ بیشینه توان تمرینی بود. هر دو هفته یکبار برنامه تمرینی بر اساس محاسبه مجدد MEC بررسی و در صورت نیاز بازنگری می شد. سرعت از ۱۸ متر در دقیقه شروع و به تدریج تا هفته ششم به ۲۴ متر در دقیقه افزایش می یافت و سپس از هفته ۶ تا ۸ ثابت می ماند. این پروتکل به شکلی طراحی شده است که شدت تمرینات به تدریج افزایش یابد تا به حیوانات اجازه دهد تطابق فیزیولوژیکی بیشتری با تمرین پیدا کنند (۳۸). جدول ۱ پروتکل تمرین این تحقیق را گزارش نشان می دهد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی همه موش ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، بی هوش و با رعایت پروتکل های اخلاقی، آسان کشی شدند. سپس بافت هیپوکمپ از مغز موش ها خارج شد.

روش های آزمایشگاهی: به منظور سنجش مقادیر MCT2 و MCT4 در هیپوکمپ، از روش وسترن بلات و برای سنجش مقادیر BDNF در هیپوکمپ از روش الایزا استفاده شد. مراحل انجام وسترن بلات به ترتیب شامل تهیه بافر لیزکننده بافت، تهیه بافت هموژن (با دستگاه Speed Mill Plus - آلمان)، اندازه گیری غلظت پروتئین ها به روش برادفورد، تهیه غلظت های مختلف BSA برای کشیدن منحنی استاندارد، محاسبه غلظت پروتئین ها از منحنی استاندارد، الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید با SDS (آکریل آمید ۳۰٪، ژل متراکم کننده، ژل جداکننده، ۱۰٪ SDS، آمونیوم پرسولفات ۱/۵٪، بافر نمونه 2X)، بلاتینگ (اسفنج، کاغذ واتمن، غشای PVDF 0.45 میکرومتر، ژل) و مرحله انتقال از ژل به کاغذ، مرحله بلاکینگ، انکوباسیون با آنتی بادی اولیه MCT2 (D-5): sc-) MCT2 (D-5): sc-) و MCT4 (D-1): sc-376140) با رقت ۱:۵۰۰ در بافر PBS، انکوباسیون با آنتی بادی ثانویه (mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357) با رقت ۱:۱۰۰۰ در بافر PBS، آشکارسازی با محلول ECL (پارس طوس، ایران) در اتاق تاریک، ظهور و آنالیز

باند‌ها در دستگاه Imaging ChemiDoc FUSIONFX (Vilber، آمریکا) و با نرم‌افزار FUSION FX و کمی‌سازی باند‌ها با مقایسه دانسیته پروتئین هدف نسبت به کالیبراتور (GAPDH) بود. برای سنجش مقادیر BDNF از کیت الایزا Sunlong Medical Rat BDNF ELISA Kit استفاده شد.

| هفته | روزهای تمرین | تعداد تناوب در هر روز | زمان آماده سازی با ۴۰ درصد MEC(24) | زمان هر تناوب شدت بالا با ۸۵-۹۵ درصد MEC(24) | زمان ریکاوری با ۴۰-۵۰ درصد MEC(24) | سرعت دویدن (m/min) |
|------|--------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| ۱    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۱۸                 |
| ۲    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۱۸                 |
| ۳    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۱                 |
| ۴    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۱                 |
| ۵    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۱                 |
| ۶    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۴                 |
| ۷    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۴                 |
| ۸    | ۳            | ۶                     | ۵                                  | ۴                                            | ۳                                  | ۲۴                 |

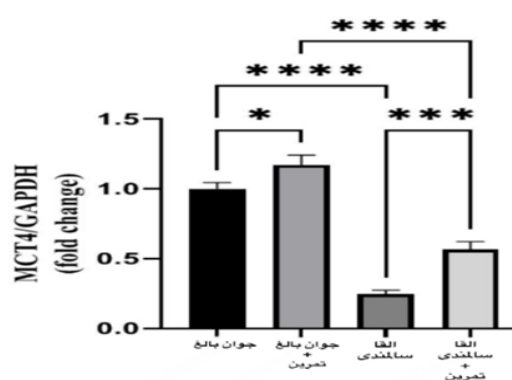
جدول ۱: پروتکل تمرین HIIT

**تحلیل آماری:** به منظور بررسی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیرو ویلکز استفاده شد. برای بررسی تغییرات میزان MCT2 و MCT4 و BDNF در گروه های مختلف از آزمون آنوای یک راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. معنی داری در سطح  $P \leq 0.05$  بود. تجزیه تجزیه و تحلیل داده های حاصل از پژوهش با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism(9.0.0) و spss نسخه ۲۶ انجام شد.

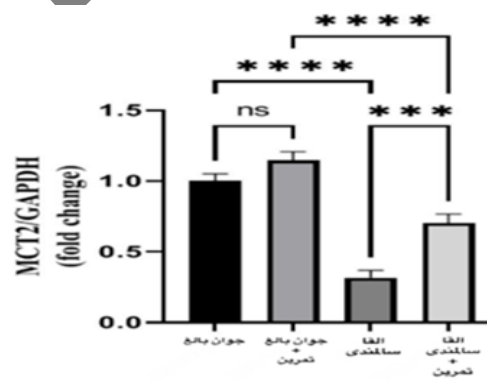
## نتایج

با توجه به گزارش آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان پروتئین MCT2 در هیپوکمپ موش های نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القا شده با دی گلاکتوز تفاوت معنی داری را نشان می دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت ها بین گروه ها در پارامتر MCT2 از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید که نتایج آن در نمودار ۱ قابل مشاهده است. سطح MCT2 در

بافت هیپوکمپ موش های جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش های جوان بالغ تفاوت معنی داری نداشته است. سطح MCT2 در بافت هیپوکمپ موش های که به القاء سالمندی دچار شدند نسبت به موش های جوان به طور معنی داری کاهش داشته است ( $P < 0.001$ ). همان طور که مشاهده می شود سطح MCT2 در بافت هیپوکمپ موش های القاء سالمندی با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش های که تنها به القاء سالمندی دچار شدند، افزایش معنی داری داشته است ( $P < 0.001$ ). همچنین با توجه به گزارش آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان پروتئین MCT4 در هیپوکمپ موش های نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القا شده با ماده دی گالاکتوز تفاوت معنی داری را نشان می دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت ها بین گروه ها در پارامتر MCT4 از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید که نتایج آن در نمودار ۲ قابل مشاهده است. سطح MCT4 در هیپوکمپ موش های جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش های جوان بالغ به طور معنی داری افزایش داشته است ( $P < 0.001$ ). سطح MCT4 در هیپوکمپ موش هایی که به القاء سالمندی دچار شدند نسبت به موش های جوان بالغ به طور معنی داری کاهش داشته است ( $P < 0.001$ ). همان طور که مشاهده می شود سطح MCT4 در هیپوکمپ موش های القاء سالمندی با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش های که تنها به القاء سالمندی دچار شدند، افزایش معنی داری داشته است ( $P < 0.001$ ).



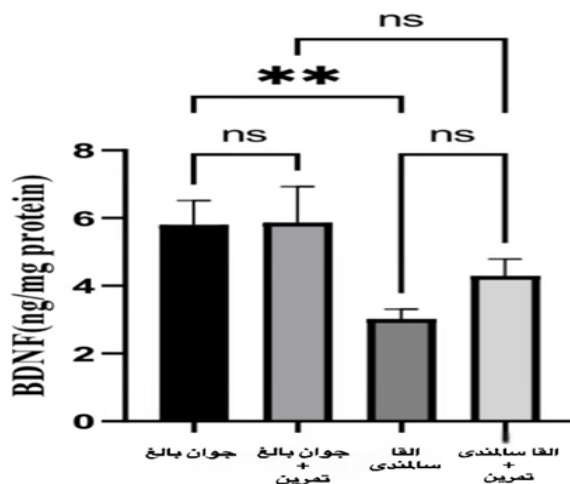
نمودار ۲: تغییرات پروتئین MCT4 در گروه های مختلف



نمودار ۱: تغییرات پروتئین MCT2 در گروه های مختلف

همچنین با توجه به گزارش آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر میزان پروتئین BDNF در هیپوکمپ موش های نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القا شده با دی گالاکتوز علی رغم تاثیرگذاری تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت ها بین گروه ها در پارامتر BDNF از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید که نتایج آن در نمودار ۳ قابل مشاهده است. سطح BDNF در بافت هیپوکمپ موش های جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه جوان بالغ بدون تمرین تفاوت معنی داری نشان نداد. در مقابل، سالمندی القا شده به موش ها باعث کاهش معنی دار سطح BDNF در مقایسه با گروه جوان بالغ شد ( $P < 0.001$ ) اما در گروه موش های القای سالمندی که تحت تمرین قرار گرفتند، سطح BDNF نسبت به گروه القای سالمندی بدون تمرین به طور چشمگیری افزایش یافت، که نشان دهنده اثر جبرانی تمرین بر کاهش

BDNF ناشی از سالمندی است اما با این وجود این افزایش از لحاظ آماری معنادار نیست. نمودارهای ۱، ۲ و ۳ تغییرات سطوح MCT2 ، MCT4 و BDNF را در اثر تمرین HIIT در موش های جوان بالغ و القای سالمندی نشان می دهند. تفاوت معنادار هر گروه نسبت به سایر گروه ها در سطح  $p \leq 0.05$  است.



نمودار ۳: تغییرات پروتئین BDNF در گروه های مختلف

## بحث و نتیجه گیری

در مورد تغییرات بیان MCT2، عدم وجود تفاوت معنادار بین گروه های جوان بالغ و جوان بالغ که تمرین HIIT داشته اند، نشان داد که تمرین در جوانان بالغ تأثیر معناداری بر بیان MCT2 ندارد. گروه القای سالمندی (بدون تمرین) کاهش شدیدی در بیان MCT2 نشان داد. همچنین گروه القای سالمندی که تمرین تناوبی با شدت بالا داشتند، افزایش معناداری در سطوح MCT2 نسبت به گروه القای سالمند کنترل (بدون تمرین) داشتند اما همچنان به سطح گروه جوان بالغ نرسیدند. به نظر می رسد تمرین HIIT در جوانان بالغ تأثیر چندانی بر انتقال دهنده های لاکتات نداشته است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد القای سالمندی تأثیر قابل توجهی بر کاهش گیرنده های لاکتات دارد. به نظر می رسد تمرین HIIT در گروه موش های جوان بالغ تأثیر معناداری بر بیان MCT2 نداشته، هر چند تمرین HIIT سطوح آن را مقداری بالا برد ولی این تغییرات از نظر آماری معنادار نبود. همچنین تمرین HIIT در موش های القای سالمندی باعث افزایش معنادار بیان MCT2 شد، به نظر می رسد تمرین HIIT در افراد سالمند نسبت به افراد جوان تأثیر قوی تری بر بیان گیرنده های MCT2 دارد، که نشان می دهد تمرین می تواند اثرات منفی سالمندی بر بیان این پروتئین را تا حدی جبران کند. بررسی تغییرات بیان MCT4 نشان داد، گروه جوان بالغ که تمرین HIIT داشته اند نسبت به گروه جوان بالغ کنترل افزایش معناداری در این گیرنده نشان دادند، گروه القای سالمندی (بدون تمرین) کمترین میزان MCT4 را نشان داد که نشان می دهد افزایش سن باعث کاهش بیان MCT4 می شود همچنین تمرین HIIT در گروه القای سالمندی سبب افزایش معنی داری در بیان MCT4 داشت و این افزایش نسبت به گروه جوان تمرین بیشتر بود ولی میزان پایه آن هنوز پایین تر سطوح آن در موش های جوان بود. این شواهد نشان می دهد که تمرین می تواند کاهش بیان MCT4 ناشی از سالمندی را تا حد زیادی جبران کند و تأثیر ورزش در افراد سالمند بر تغییرات این گیرنده قوی تر است. همچنین بررسی تغییرات مقادیر BDNF نشان داد که گروه جوان بالغ که تمرین HIIT داشته اند نسبت به گروه جوان بالغ کنترل تفاوت معنی داری در سطح این پروتئین نشان ندادند، که بیانگر ثبات طبیعی BDNF در موش های جوان است. گروه القای سالمندی (بدون تمرین) کمترین میزان BDNF را نشان داد که حاکی از آن است که افزایش سن باعث کاهش معنی دار بیان BDNF می شود. همچنین، تمرین HIIT در گروه القای سالمندی سبب افزایش چشمگیری در سطح BDNF

شد، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود و میزان آن هنوز پایین‌تر از سطوح BDNF در موش‌های جوان بالغ بود. این شواهد نشان می‌دهد که تمرین می‌تواند کاهش بیان BDNF ناشی از سالمندی را تا حدی جبران کند، اما تأثیر تمرین بر تغییرات این پروتئین در افراد سالمند به‌طور کامل به سطح پایه موش‌های جوان نمی‌رسد. با این حال، تأثیر تمرین در جبران کاهش BDNF در موش‌های سالمند نسبت به موش‌های جوان برجسته‌تر به نظر می‌رسد.

مطالعه حاضر نشان داد که تمرین HIIT قادر است بیان انتقال‌دهنده‌های لاکتات MCT2 و MCT4 را در هیپوکمپ افزایش دهد. در سالمندی، نورون‌های هیپوکمپ به دلیل کاهش تعداد سیناپس‌ها و پلاستیسیته عصبی به منابع انرژی جایگزین مانند لاکتات وابستگی بیشتری پیدا می‌کنند. این وابستگی با کاهش معنی‌دار سطوح ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 در هیپوکمپ همراه است که ناشی از استرس اکسیداتیو، کاهش متابولیسم گلوکز، و اختلال در شاتل لاکتات آستروسیت-نورون می‌باشد. در مقابل، موش‌های جوان به دلیل سطوح پایه‌ای بالای MCT2 و MCT4 پتانسیل کمتری برای افزایش این ناقل‌ها نشان می‌دهند. تمرینات تناوبی با شدت بالا با افزایش تولید لاکتات در عضلات و انتقال آن به مغز از طریق سد خونی-مغزی، تقاضا برای MCT2 جهت جذب لاکتات توسط نورون‌ها و MCT4 برای تنظیم متابولیسم آستروسیتی را در هیپوکمپ سالمندان به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد. این موضوع با یافته‌های مطالعات پیشین که نشان داده‌اند تمرین می‌تواند از طریق تنظیم متابولیسم لاکتات سبب افزایش انتقال‌دهنده‌های مونوکربوکسیلات شود همخوانی دارد (۲۶، ۳۰، ۳۲). افزایش بیان MCT2 در نورون‌ها به بهبود استفاده از لاکتات به‌عنوان یک منبع انرژی کمک کرده و می‌تواند عملکرد سیناپسی را تقویت کند، درحالی‌که افزایش بیان MCT4 در آستروسیت‌ها به تسهیل خروج لاکتات و تنظیم تعادل متابولیکی در مغز کمک می‌کند. علاوه بر این، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین HIIT تأثیر قوی‌تری بر سالمندان دارد که می‌تواند ناشی از حساسیت بیشتر مغز سالمندان به تغییرات متابولیکی باشد. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که نشان داده‌اند تمرین با شدت بالا به‌طور مؤثرتری بر بیان BDNF، MCTها و بهبود عملکرد شناختی تأثیر می‌گذارد، همسو است (۲۹، ۳۱، ۳۳). از نظر مکانیسمی، افزایش لاکتات ناشی از HIIT می‌تواند از طریق تنظیم MCTها و افزایش بیان BDNF، به بهبود انعطاف‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی کمک کند. مطالعات بین‌گروهی و همکاران (۲۰۲۴) که یک مرور سیستماتیک بود، نشان می‌دهند که تمرین یک محرک قوی برای افزایش میزان پروتئین MCT1 در انسان است، صرف‌نظر از این‌که تمرین به‌صورت یک جلسه‌ی منفرد یا یک برنامه‌ی تمرینی انجام شود. علاوه بر این، سطح پروتئین MCT4 نیز پس از یک برنامه‌ی تمرینی افزایش می‌یابد، اگرچه میزان پاسخ‌دهی آن نسبت به MCT1 کمتر است. این افزایش در هر دو انتقال‌دهنده، صرف‌نظر از شدت تمرین در عضلات انسان مشاهده می‌شود، اما حساسیت MCT1 بیشتر از MCT4 است (۳۹). این یافته‌ها تأییدکننده پژوهش احمدی و همکاران (۲۰۲۱) است که افزایش معناداری در MCT1 و MCT4 عضلات را پس از تمرینات HIIT و MICT گزارش کردند، اما اثر HIIT را بسیار قوی‌تر از MICT دانستند. بنابراین، شواهد قوی وجود دارد که HIIT تأثیر بیشتری بر افزایش بیان این انتقال‌دهنده‌ها دارد (۳۱). مطالعات نشان می‌دهند که تأثیر ورزش بر بیان MCT2 در مغز پیچیده‌تر از عضله است و به متغیرهایی مانند نوع تمرین، مدت زمان مداخله، و ناحیه مغزی وابسته است. مطالعات نشان می‌دهند که لاکتات تولیدشده توسط آستروسیت‌ها در مغز از طریق MCT2 به نورون‌ها منتقل شده و به‌عنوان سوخت متابولیکی عمل می‌کند که می‌تواند از این طریق سبب بهبود حافظه و عملکرد شناختی شود. مطالعه پارک و همکاران (۲۰۲۱) نشان می‌دهد افزایش لاکتات خون آزادشده از عضلات اسکلتی ممکن است از طریق افزایش بیان MCTها در هیپوکمپ، موجب افزایش بیان BDNF شود، به‌ویژه در ورزش‌های کوتاه‌مدت با شدت بالا. بنابراین، یک جلسه‌ی ورزش فراتر از آستانه‌ی لاکتات می‌تواند یک استراتژی مؤثر برای سازگاری‌های شناختی ناشی از ورزش در هیپوکمپ باشد (۳۲). مطالعه خسروی و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کرد که تمرینات HIIT باعث افزایش معنادار MCT2 در هیپوکمپ شد، که با بهبود متابولیسم لاکتات و عملکرد شناختی مرتبط است (۴۰). این نتایج با پژوهش اسکاریوت و همکاران (۲۰۲۲) که بر روی موش‌هایی با سطح فعالیت بدنی متفاوت انجام شده بود و افزایش MCT2 و MCT4 را در هیپوتالاموس موش‌های تمرین‌کرده گزارش کرد، همسو است. در این مطالعه نشان داده شد تمرین هوازی، به‌ویژه در شرایط زندگی فعال‌تر، می‌تواند تنظیم MCTs را در هیپوتالاموس و عضلات بهبود بخشد. علاوه بر این، افزایش ظرفیت هوازی می‌تواند تأثیر مثبتی بر بیان MCT2 در هیپوتالاموس داشته باشد، که ممکن است

به بهبود متابولیسم و عملکرد مغزی مرتبط باشد (۴۱). از طرفی، پژوهش پارک و همکاران (۲۰۲۱) بر روی موش‌های جوان نشان داد که تنها تمرین با شدت بالا موجب افزایش بیان MCT1، MCT2 و BDNF در هیپوکامپ می‌شود (۳۲). مطالعه رستگار و همکاران (۲۰۲۴) برخلاف یافته‌های بالا، هیچ تفاوت معناداری در بیان MCT2 و MCT4 پس از تمرین MICT و HIIT مشاهده نکرد. این تناقض ممکن است ناشی از تفاوت در مدت زمان پروتکل تمرینی ۴ هفته در مقایسه با ۸ هفته در مطالعات دیگر، محل نمونه‌برداری شامل قشر مغز و جسم مخطط به جای هیپوکامپ و شرایط بیماری یود که از موش‌های مدل ایسکمی استفاده شده بود (۴۲). افزایش بیان MCT2 و MCT4 در سالمندان می‌تواند از طریق مسیر Lactate-SIRT1 که توسط خسروی و همکاران (۲۰۲۴) پیشنهاد شده، توضیح داده شود. فعالیت ورزشی می‌تواند بهبود نقص‌های شناختی در را تسهیل کند این اثر به افزایش بیان MCT2 در هیپوکامپ نسبت داده شد. لاکتات از طریق MCT2 می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و وارد مناطق مختلف مغز، از جمله هیپوکامپ شود. مشخص شده است که لاکتات یکی از عوامل افزایش‌دهنده بیان SIRT1 است و نسبت NAD/NADH را به طور قابل توجهی تغییر می‌دهد، که این امر منجر به افزایش بیان SIRT1 در مغز می‌شود و در نتیجه از طریق تقویت مسیر سیگنالینگ Lactate-SIRT1-FOXO3<sup>+</sup>PINK1<sup>22</sup> ممکن است خطر اختلالات حافظه و زوال شناختی را کاهش دهد (۴۰). همچنین، مسیر سیگنال‌دهی PGC-1 $\alpha$  و بیوژنز میتوکندریایی که توسط پارک و همکاران (۲۰۲۱) مطرح شد، می‌تواند افزایش بیان این انتقال‌دهنده‌ها را توضیح دهد. یک جلسه تمرین شدید باعث افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و تعداد DNA میتوکندریایی در هیپوکامپ موش‌ها می‌شود، اما این اثر در تمرین‌های کم و متوسط دیده نشد. این تغییرات به سطح لاکتات خون بعد از تمرین بستگی داشت اما وقتی از یک مهارکننده ناقل لاکتات (UK5099) استفاده شد، این افزایش بیان ژن PGC-1 $\alpha$  و تعداد DNA میتوکندریایی متوقف شد. همچنین، تمرین شدید باعث افزایش ناقل‌های لاکتات MCT1 و MCT2 و پروتئین BDNF شد. این نتایج نشان می‌دهد که افزایش لاکتات پس از تمرین شدید و ناقل‌های لاکتات می‌تواند نقش مهمی در بهبود عملکرد مغز و میتوکندری‌ها داشته و یک راهکار مؤثر برای ارتقای سلامت مغزی باشند. اندازه‌گیری ناقل‌های لاکتات مانند MCT2 ضروری است، زیرا سرکوب MCT2 می‌تواند باعث کاهش سطح لاکتات در هیپوکامپ شود که این موضوع بر اهمیت درک دینامیک ناقل‌ها در تنظیم دسترسی لاکتات و اثرات بالقوه آن بر عملکرد مغزی تأکید دارد (۳۲).

مطالعه حاضر همچنین نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند تأثیر معنی‌داری نداشته است، اگرچه سطح BDNF در گروه القای سالمندی + تمرین نسبت به گروه القای سالمندی بدون تمرین افزایش چشمگیری داشت، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. این یافته با گزارش‌های پیشین مبنی بر کاهش سطح BDNF در دوران پیری هم‌خوانی دارد، که این کاهش می‌تواند ناشی از عواملی مانند افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیکی باشد، عواملی که منجر به کاهش پلاستیسیته سیناپسی و افت عملکردهای شناختی و حافظه می‌شوند (۴۰). با این حال، برخلاف بسیاری از مطالعات که افزایش معنادار سطح BDNF مغزی را پس از تمرینات ورزشی گزارش کرده‌اند، نتایج ما آن را تأیید نکرد. برخی مطالعات با یافته‌های ما هم‌خوانی دارند. برای مثال، لای و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرینات ورزشی با شدت بالا اگرچه نوروپلاستیسیته و VEGF<sup>23</sup> را در هیپوکامپ موش‌های پیر افزایش می‌دهد، اما تأثیر قابل توجهی بر سطح BDNF مغزی ندارد (۴۳). همچنین، لی و همکاران (۲۰۲۲) کاهش معنی‌دار سطح BDNF را پس از HIIT گزارش کردند، در حالی که سطح VEGF افزایش معنی‌داری داشت (۴۴). علاوه بر این، ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) مشاهده کردند که پس از ۷ هفته HIIT، سطح فسفریلاسیون پروتئین CREB<sup>24</sup> و بیان پروتئین BDNF کاهش یافت و HIIT اثرات منفی بر پلاستیسیته هیپوکامپ موش‌های میانسال داشت، از جمله کاهش بیان p-CREB و BDNF، تأثیر پیچیده بر زنجیره تنفسی میتوکندریایی و

<sup>21</sup> Forkhead box O3

<sup>22</sup> PTEN-induced putative kinase 1

<sup>23</sup> Vascular Endothelial Growth Factor

<sup>24</sup> AMP Response Element-Binding Protein

احتمالاً مهار میتوفاژی در هیپوکمپ (۴۵). در مقابل، مطالعات متعددی اثرات مثبت HIIT بر BDNF را تأیید کرده‌اند. پارک و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که HIIT مسیر سیگنالینگ BDNF (SIRT1, PGC-1 $\alpha$ ) را در مغز موش‌های سالمند افزایش داده و پیشنهاد کردند که HIIT طولانی مدت و درمان با لاکتات می‌تواند برای بیماری‌های نورودژنراتیو مفید باشد (۳۲). متآنالیز میلینزسکی و همکاران (۲۰۲۴) نیز گزارش داد که اکثر مطالعات افزایش معنی‌دار BDNF را پس از HIIT نشان داده‌اند، که پتانسیل این تمرین را برای بهبود انعطاف‌پذیری عصبی و عملکرد شناختی تأیید می‌کند، هرچند تفاوت‌هایی در پاسخ BDNF بسته به پروتکل‌های HIIT و ویژگی‌های افراد مشاهده شد (۴۶). دلیما و همکاران (۲۰۲۲) نیز گزارش کردند که ۸ هفته HIIT و MICT هر دو عملکرد شناختی و سطح BDNF را در مردان میانسال بهبود بخشیدند (۴۷). از سوی دیگر، ورزش با شدت بالا می‌تواند غلظت لاکتات هیپوکامپی را افزایش دهد، بیان MCTها را افزایش دهد و بیان mRNA PGC-1 $\alpha$  و تعداد کپی mtDNA را بالا ببرد و بیان BDNF را القا کند (۴۸). یانگ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که لاکتات با تغییر نسبت NADH/NAD<sup>+</sup>، مسیر 1/2<sup>۵</sup> Erk1/2 را تقویت کرده و بیان PGC-1 $\alpha$  و BDNF را القا می‌کند (۴۸). این مکانیسم با نقش میوکین‌هایی مانند آیریزین، که توسط تمرین آزاد شده و بیان PGC-1 $\alpha$  و BDNF را القا می‌کند، تکمیل می‌شود (۳۲). فریتاس و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که شش هفته HIIT دفاع آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده، استرس اکسیداتیو و التهاب هیپوکامپی را کاهش داد و سطح BDNF را بالا برد (۴۹). همچنین مطالعات متعدد دیگری نیز، اثرات مثبت HIIT بر افزایش BDNF در سالمندان را تأیید کردند (۵۰-۵۲). تمرین تأثیرات قابل توجهی بر سطوح BDNF در موش‌های جوان و پیر دارد. جالب است که اثرات ورزش بر سطح BDNF در موش‌های پیر برجسته‌تر به نظر می‌رسد. موش‌های پیر غیرفعال سطح BDNF کمتری در قلب، کبد و پلاسما نسبت به موش‌های جوان تمرین کرده و موش‌های پیر تمرین کرده نشان دادند. ورزش منظم توانست کاهش BDNF ناشی از پیری را در این بافت‌ها بهبود بخشد (۵۳). این نشان می‌دهد که ورزش ممکن است تأثیر قابل توجه‌تری بر سطح BDNF در حیوانات پیر داشته باشد و به‌عنوان راهی برای مقابله با کاهش تولید BDNF مرتبط با پیری عمل کند. در نتیجه، اگرچه ورزش سطح BDNF را در هر دو گروه موش‌های جوان و پیر افزایش می‌دهد، این اثر در حیوانات پیر برجسته‌تر است. این موضوع پتانسیل ورزش را به‌عنوان یک مداخله برای کاهش افت سطح BDNF مرتبط با پیری و بهبود عملکردهای شناختی مرتبط نشان می‌دهد. با این حال، تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های پشت این تفاوت‌های مرتبط با سن و پیامدهای آن‌ها برای سلامت مغز و شناخت مورد نیاز است.

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که مقادیر MCT2، MCT4 و BDNF تحت تأثیر افزایش سن کاهش می‌یابد، اما تمرینات ورزشی، به‌ویژه HIIT، می‌تواند این کاهش را تا حدی جبران کند. HIIT یک مداخله مؤثر برای افزایش بیان MCT2، MCT4 و BDNF در سالمندان است، اما تأثیر آن در جوانان بالغ کمتر دیده می‌شود. همچنین تمرین HIIT می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد غیر دارویی مؤثر در بهبود عملکرد شناختی سالمندان از طریق تنظیم متابولیسم لاکتات و سازگاری‌های مغزی مرتبط با سالمندی در هیپوکمپ استفاده شود. با توجه به افزایش جمعیت سالمندان و مشکلات مرتبط با کاهش شناختی، یافته‌های این مطالعه بر اهمیت ورزش با شدت بالا در حفظ عملکرد مغزی در دوران سالمندی تأکید دارند. پژوهش‌های آینده می‌توانند به بررسی تأثیرات طولانی‌مدت HIIT بر سایر مسیرهای متابولیکی و مولکولی در مغز پرداخته و نقش بالقوه این تمرینات در پیشگیری از بیماری‌های عصبی مرتبط با پیری را مورد بررسی قرار دهند.

## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد پژوهشگر است. از اعضای گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه شهید چمران اهواز و تمامی عزیزانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

## حمایت مالی

این پژوهش با استفاده از گرنت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام گرفته است.

## مشارکت نویسندگان

در این پژوهش نویسنده اول به‌عنوان دانشجوی کارشناسی ارشد، نویسنده دوم به‌عنوان استاد راهنما و نویسنده های سوم و چهارم به‌عنوان اساتید مشاور مشارکت و همکاری داشته اند.

## تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد.

## منابع

1. Hosseinpour S, Behpour N, Tadibi V, Ramezankhani A. Effect of cognitive-motor exercises on physical health and cognitive status in elderly. *Iranian Journal of Health Education and Health Promotion*. 2018;5(4):336-44.
2. He W, Goodkind D, Kowal PR. *An aging world: 2015*. United States Census Bureau Washington, DC; 2016.
3. Nejati V. Relation between the active memory and vocal psychology in geriatric. 2012.
4. Navakkode S, Kennedy BK. Neural ageing and synaptic plasticity: prioritizing brain health in healthy longevity. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024;16:1428244.
5. Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*. 2020;382(1):15-45.
6. de Sousa Fernandes MS, Ordônio TF, Santos GCJ, Santos LER, Calazans CT, Gomes DA, et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies. *Neural plasticity*. 2020;2020(1):8856621.
7. Zhong S-J, Wang L, Gu R-Z, Zhang W-H, Lan R, Qin X-Y. Ginsenoside Rg1 ameliorates the cognitive deficits in D-galactose and AlCl<sub>3</sub>-induced aging mice by restoring FGF2-Akt and BDNF-TrkB signaling axis to inhibit apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*. 2020;17(8):1048.

8. Younis RL, El-Gohary RM, Ghalwash AA, Hegab II, Ghabrial MM, Aboshanady AM, et al. Luteolin Mitigates D-Galactose-Induced Brain Ageing in Rats: SIRT1-Mediated Neuroprotection. *Neurochemical research*. 2024;49(10):2803-20.
9. 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.
10. Wu A, Lee D, Xiong W-C. Lactate metabolism, signaling, and function in brain development, synaptic plasticity, angiogenesis, and neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(17):13398.
11. Hashimoto T, Tsukamoto H, Takenaka S, Olesen ND, Petersen LG, Sørensen H, et al. Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men. *The FASEB Journal*. 2018;32(3):1417-27.
12. Wolahan SM, Mao HC, Real C, Vespa PM, Glenn TC. Lactate supplementation in severe traumatic brain injured adults by primed constant infusion of sodium L-lactate .*Journal of neuroscience research*. 2018;96(4):688-95.
13. Wiegers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, Philips BW, Heerschap A, van der Graaf M, et al. Effect of lactate administration on brain lactate levels during hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2019;39(10):1974-82.
14. Kelleher J, Chan P, Chan T, Gregory G. Modification of hypoxia-induced injury in cultured rat astrocytes by high levels of glucose. *Stroke*. 1993;24(6):855-63.
15. Liu S, Zhou S. Lactate: a new target for brain disorders. *Neuroscience*. 2024.
16. Vavříčka J, Pavel B, Follprecht D, Novák J, KROUŽECKÝ A. Modern perspective of lactate metabolism. *Physiological Research*. 2024;73(4):499.
17. Abi-Saab WM, Maggs DG, Jones T, Jacob R, Srihari V, Thompson J, et al. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002;22(3):271-9.
18. Fisel P, Schaeffeler E, Schwab M. Clinical and functional relevance of the monocarboxylate transporter family in disease pathophysiology and drug therapy. *Clinical and translational science*. 2018;11(4):352-64.
19. Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family—structure and functional characterization. *IUBMB life*. 2012;64(1):1-9.

20. Wu Y, Hu H, Liu W, Zhao Y, Xie F, Sun Z, et al. Hippocampal lactate-infusion enhances spatial memory correlated with monocarboxylate transporter 2 and lactylation. *Brain Sciences*. 2024;14(4):327.
21. Lundquist AJ, Llewellyn GN, Kishi SH, Jakowec NA, Cannon PM, Petzinger GM, et al. Knockdown of astrocytic monocarboxylate transporter 4 in the motor cortex leads to loss of dendritic spines and a deficit in motor learning. *Molecular Neurobiology*. 2022:1-16.
22. Gibbs ME, Anderson DG, Hertz L. Inhibition of glycogenolysis in astrocytes interrupts memory consolidation in young chickens. *Glia*. 2006;54(3):214-22.
23. Netzahualcoyotzi C, Tapia R, Pellerin L. ROLE OF ENERGY SUBSTRATES IN NEURODEGENERATION AND BEHAVIOR. *IBRO Neuroscience Reports*. 2023;15:S14-S5.
24. Drulis-Fajdasz D, Gizak A, Wojtowicz T, Wiśniewski JR, Rakus D. Aging-associated changes in hippocampal glycogen metabolism in mice. Evidence for and against astrocyte-to-neuron lactate shuttle. *Glia*. 2018;66(7):1481-95.
25. Voss MW, Soto C, Yoo S, Sodoma M, Vivar C, van Praag H. Exercise and hippocampal memory systems. *Trends in cognitive sciences*. 2019;23(4):318-33.
26. Tsai S-F, Chen P-C, Calkins MJ, Wu S-Y, Kuo Y-M. Exercise counteracts aging-related memory impairment: a potential role for the astrocytic metabolic shuttle. *Frontiers in aging neuroscience*. 2016;8:57.
27. Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of psychiatric research*. 2015;60:56-64.
28. Müller P, Duderstadt Y, Lessmann V, Müller NG. Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1136.
29. 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.
30. Shima T, Matsui T, Jesmin S, Okamoto M, Soya M, Inoue K, et al. Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60:597-606.
31. Ahmadi A, Sheikholeslami-Vatani D, Ghaeini S, Baazm M. The effects of different training modalities on monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4, hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), and PGC-1 $\alpha$  gene expression in rat skeletal muscles. *Molecular Biology Reports*. 2021;48:2153-61.

32. 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;12:736905.
33. Hu J, Cai M, Shang Q, Li Z, Feng Y, Liu B, et al. Elevated lactate by high-intensity interval training regulates the hippocampal BDNF expression and the mitochondrial quality control system. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:629914.
34. Li P, Ma Y, Wang X, Li X, Wang X, Yang J, et al. The protective effect of PL 1-3 on D-galactose-induced aging mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;14:1304801.
35. Pekkala S, Rafiei M, Eslami Z, Ghaderi M, Moghanlou A, Sharifian S, et al. High-intensity interval training and moderate intensity training with exogenous adenosine counteract development of obesity in rats. *Science & Sports*. 2022;37(5-6):477-85.
36. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007;14(6):753-60.
37. Rahim HA, Damirchi A, Babaei P. Comparison of HIIT and MICT and further detraining on metabolic syndrome and asprosin signaling pathway in metabolic syndrome model of rats. *Scientific Reports*. 2024;14(1):11313.
38. Costa LR, Castro CAd, Marine DA, Fabrizzi F, Furino VdO, Malavazi I, et al. High-intensity interval training does not change vaspin and omentin and does not reduce visceral adipose tissue in obese rats. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:564862.
39. Benítez-Muñoz JA, Cupeiro R, Rubio-Arias JA, 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;240(3):e14083.
40. Khosravi P, Shahidi F, Eskandari A, Khoramipour K. High-intensity interval training reduces Tau and beta-amyloid accumulation by improving lactate-dependent mitophagy in rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2024;27(11):1430.
41. Scariot PPM, Manchado-Gobatto FB, Beck W, Papoti M, Van Ginkel P, 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.
42. Rastegar Harooki M, Rezaei R, Nemati J, Salesi M, Hemmatinafar M. The effect of two types of moderate and high intensity aerobic exercise on the levels of monocarboxylate transporters type 2 and 4 in the cortex and striatum of healthy and stroke Wistar rats models. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(2):48-66.

43. Lei Z, Mozaffaritabar S, Kawamura T, Koike A, Kolonics A, Kéring J, et al. The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (HIIT) on brain neuroplasticity of aged mice. *Heliyon*. 2024;10(2).
44. Li Q, Zhang L, Zhang Z, Wang Y, Zuo C, Bo S. A shorter-bout of HIIT is more effective to promote serum BDNF and VEGF-A levels and improve cognitive function in healthy young men. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:898603.
45. Zhang Y, Liao B, Hu S, Pan S-Y, Wang G-P, Wang Y-L, et al. High intensity interval training induces dysregulation of mitochondrial respiratory complex and mitophagy in the hippocampus of middle-aged mice. *Behavioural Brain Research*. 2021;412:113384.
46. Mielniczek M, Aune TK. The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels (BDNF): A Systematic Review. *Brain Sciences*. 2024;15(1):34.
47. de Lima NS, De Sousa RAL, Amorim FT, Gripp F, Diniz e Magalhaes CO, Henrique Pinto S, et al. Moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training improve cognition, and BDNF levels of middle-aged overweight men. *Metabolic brain disease*. 2022;37(2):463-71.
48. Mikami T, Kim J, Park J, Lee H, Yaicharoen P, Suidasari S, et al. Olive leaf extract prevents obesity, cognitive decline, and depression and improves exercise capacity in mice. *Scientific reports*. 2021;11(1):12495.
49. Freitas DA, De Sousa RAL, Soares BA, Rocha-Gomes A, Garcia BCC, Cassilhas RC, et al. High-intensity interval training improves cerebellar antioxidant capacity without affecting cognitive functions in rats. *Behavioural brain research*. 2019;376:112181.
50. Tsai C-L, Pan C-Y, Tseng Y-T, Chen F-C, Chang Y-C, Wang T-C. Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous exercise on BDNF and irisin levels and neurocognitive performance in late middle-aged and older adults. *Behavioural brain research*. 2021;413:113472.
51. Valipour Dehnou V, Motamedi R. The effect of one circuit training session on the serum levels of brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *Iranian Journal of Ageing*. 2019;13(4):428-39.
52. Kouhgardzadeh S, Valipour Dehnou V, Molanouri Shamsi M. Investigation of the effectiveness of eight weeks of high-intensity functional training in serum levels of factors affecting brain health in elderly men and women. *Yafteh*. 2021;23(4):1-14.
53. Belviranlı M, Okudan N. Exercise training increases cardiac, hepatic and circulating levels of brain-derived neurotrophic factor and irisin in young and aged rats. *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2018;36(3):20180053.