Journal of Sport and Exercise Physiology
2024, 17(2): 48-66

Orginal Article

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

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) levels are high in brain tissue, which can be useful in postponing fatigue during exercise by transporting lactate in the brain.

Therefore, the purpose of this research was to investigate the effects of two types of aerobic exercise with different intensities on the amounts of MCT2 and MCT4 in the cortex and striatum of healthy and stroke Wistar rats models.

Materials and Methods: In the present research 60 male Wistar rats (8 weeks old) were randomly divided into ten groups of control and healthy moderate intensity continuous training (MICT) and high intensity interval training (HIIT) of 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 MICT protocol was performed at an intensity corresponding to 70% of the maximum speed and the HIIT protocol at an intensity of 85-90% of the maximum speed. Stroke was induced by blocking the carotid artery. The content of MCT2 and MCT4 was measured by Western blot technique in the cortex and striatum of the brain. Data analysis were performed by using 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 $p \leq 0.05$.

Results: Significant differences in the content of cortical tissue MCT2 ($p=0.59$) and the content of striatum tissue MCT2 ($p=0.66$) and MCT4 ($p=0.22$) were not found after four weeks of MICT and HIIT in healthy and stroke groups. However, MCT4 content in cortical tissue showed a significant difference after 72 hours of stroke ($p<0.05$). 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 ($p=0.02$), 72-hour stroke control ($p=0.04$), 24-hour stroke HIIT ($p=0.01$), 24-hour stroke MICT ($p=0.009$), 24-hour stroke control ($p=0.003$), and MICT ($p=0.02$) groups.

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

* 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/).

the HIIT group with a 72-hour stroke compared to the other groups, and this could indicate the withdrawal of lactate by the MCT4 72 hours after the stroke and recovery.

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

How to cite this article: 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. J Sport Exerc Physiol. 2024;17(2):48-66.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۳، دوره ۱۷، شماره ۲، صفحه‌های ۴۸-۶۶

مقاله پژوهشی

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

مصیب رستگار هروکی، رسول رضایی، جواد نعمتی*، محسن ثالثی، محمد همتی‌نفر

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

چکیده

زمینه و هدف: ناقلان 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 سکتهٔ مغزی توجه شده است. بنابراین هدف از تحقیق حاضر، تأثیر دو نوع تمرین هوازی با شدت‌های متوسط و بالا بر مقادیر ناقلان مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکتهٔ مغزی است.

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

نتایج: تفاوت معناداری در محتوای MCT2 (P=۰/۵۹) بافت قشری و محتوای MCT2 (P=۰/۶۶) و MCT4 (p=۰/۲۲) بافت استریاتوم در پی چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT در گروه‌های سالم و سکتهٔ مغزی مشاهده نشد. در مقابل محتوای MCT4 در بافت قشری تفاوت معناداری را پس از ۷۲ ساعت سکتهٔ مغزی نشان داد (P<۰/۰۵). آزمون تعقیبی توکی برای محتوای MCT4 نشان داد این تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکتهٔ ۷۲ ساعته (P=۰/۰۲)، گروه کنترل سکتهٔ ۷۲ ساعته (P=۰/۰۴)، گروه HIIT سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۱)، گروه MICT سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۰۹)، گروه کنترل سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۰۳) و نسبت به گروه MICT (P=۰/۰۲) است.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد انجام MICT و HIIT تأثیر معناداری در محتوای MCT2 و MCT4 مغز ندارد؛ با وجود این در بافت قشری تفاوت معناداری در MCT4 گروه HIIT با سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به دیگر گروه مشاهده شد و این می‌تواند نشان‌دهندهٔ برداشت لاکتات از طریق MCT4 پس از ۷۲ ساعت بعد از سکتهٔ مغزی و بهبودی باشد.

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

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

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

نحوه استناد به این مقاله: رستگار هروکی م، رضایی ر، نعمتی ج، ثالثی م، همتی نفر م. تأثیر دو نوع تمرین هوازی با شدت‌های متوسط و بالا بر مقادیر ناقلان مونوکربوکسیلات نوع ۲ و ۴ (MCT2 و MCT4) بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکتهٔ مغزی. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۳؛۱۷(۲):۴۸-۶۶.

مقدمه

سکتهٔ مغزی به‌دلیل نرخ بالای مرگ‌ومیر و سایر مشکلات مربوط به سلامتی نگرانی عمده‌ای برای سلامتی در سراسر جهان است. سکتهٔ مغزی موجب آسیب شدید به سلول‌های عصبی در مغز همراه با تغییرات پاتولوژیک مختلف می‌شود (۱). به‌ویژه، مرگ سلول‌های عصبی ناشی از سکتهٔ مغزی ایسکمیک ناشی از کمبود اکسیژن و گلوکز است و در این حالت فاکتورهای لاکتات و نوروتروفیک تولید می‌شوند تا به بقا و محافظت از سلول‌های عصبی منجر شود (۲). به‌طور خاص، با توجه به سکتهٔ مغزی، لاکتات تولیدشده توسط آستروسیت احتمالاً انرژی سلول‌های عصبی را از طریق گلیکولیز و گلیکوژنولیز تأمین می‌کند که از مرگ سلول‌های عصبی ناشی از سکته جلوگیری به‌عمل می‌آورد. در پی سکتهٔ مغزی سطوح لاکتات و بیان ناقل‌های مونوکربوکسیلات (Monocarboxylate Transporters:MCTs) افزایش می‌یابد که در انتقال لاکتات نقش دارند (۳).

هدف درمان‌های عصبی-مغزی، پیشگیری و معکوس کردن آبشارهای پاتولوژیک آسیب ثانویهٔ مغزی با بهینه‌سازی جریان خون مغزی، تأمین اکسیژن و تحویل سوبستراست. درحالی‌که گلوکز یک سوبسترای پرانرژی ضروری برای مغز است، اغلب شاهد کاهش شدید در تحویل گلوکز و/یا اختلال در تنظیم متابولیک گلوکز در پی آسیب مغزی حاد هستیم. لاکتات و کتون‌ها به‌عنوان سوخت‌های جایگزین بالقوه برای تأمین انرژی مغز، هم در شرایط فیزیولوژیکی و هم در صورت کمبود گلوکز، شناسایی شده‌اند (۵،۴). آنها اکنون به‌عنوان بخش جدایی‌ناپذیر سوخت‌وساز مغز در نظر گرفته می‌شوند (۶،۷). علاوه بر نقش پرانرژی آن‌ها، شواهد تجربی همچنین از خواص محافظت عصبی آنها پس از آسیب حاد مغزی پشتیبانی می‌کند، به‌ویژه کنترل فشار داخل جمجمه را تنظیم می‌کند، حجم ایسکمیک را کاهش می‌دهد و به بهبود عملکردهای شناختی و همچنین بقا منجر می‌شود (۸). در مغز، لاکتات به‌عنوان یک مولکول کلیدی برای حفظ و تنظیم فعالیت عصبی عمل می‌کند (۹). برای جابه‌جایی لاکتات بین سلول‌ها، MCTs مورد نیاز است. این ناقل‌ها می‌توانند همزمان مولکول‌های لاکتات و هیدروژن را در پی شیب غلظتی انتقال دهند (۱۰). برخی شواهد نشان می‌دهد که بیان MCTs پس از سکتهٔ مغزی کاهش می‌یابد و با افزایش سطوح لاکتات در مغز مرتبط است (۳).

MCTs هجوم یا جریان مونوکربوکسیلات‌های مرتبط با پروتون مانند لاکتات، پیرووات و اجسام کتون را در سلول‌های مختلف چندین اندام کاتالیز می‌کنند (۱۱). در مغز، MCT1، MCT2 و MCT4 به‌طور گسترده در چندین نوع سلول بیان می‌شوند. MCT2 و MCT4 اغلب به‌ترتیب در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیان می‌شوند (۱۲). MCT4 به‌عنوان 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 واسطهٔ جریان لاکتات است (۱۲). در سیستم عصبی مرکزی، MCT4 به‌طور برجسته توسط آستروسیت‌ها بیان می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی، بیان MCT4 به‌دنبال یک سکتهٔ مغزی با ظاهر شدن در نورون‌هایی که به‌طور 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). هنگامی‌که لاکتات به‌عنوان یک سوبسترای انرژی اضافی استفاده می‌شود، MCT2 ناقل مونوکربوکسیلات عصبی

اصلی است. بر اساس نتایج تحقیقات قبلی MCT2 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 به‌عنوان یک جزء کلیدی سوخت‌وساز بین سلول‌های آستروسیت‌ها و نورون‌ها در ساختار قشری مغز جابه‌جا می‌کند و به عملکرد بهتر مغز منجر می‌شود (۱۶).

سکتهٔ مغزی یکی از پرهزینه‌ترین بیماری و عوارض برای درمان است. بخشی از هزینه‌ها به‌دلیل مشکلات ثانویه در دورهٔ پس از سکتهٔ 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 آثار مثبت جسمی و هم روانی اجتماعی برای بیماران پس از سکتهٔ مغزی دارد (۱۷). شواهد به‌وضوح از استفاده از انواع مختلف تمرینات ورزشی (مانند ورزش‌های هوازی، قدرتی، انعطاف‌پذیری، عصبی-عضلانی) برای بازماندگان سکته حمایت می‌کند. فعالیت‌های ورزشی هوازی، شکل اصلی توانبخشی قلبی، ممکن است نقش مهمی در بهبود آمادگی هوازی، آمادگی قلبی-عروقی، توانایی‌های شناختی، سرعت و استقامت راه رفتن، تعادل، کیفیت زندگی، تحرک و سایر پیامدهای سلامتی در بیماران سکتهٔ مغزی داشته باشد (۱۸).

سازگاری‌های فیزیولوژیکی تمرینات ورزشی تداومی با شدت متوسط (Moderate-Intensity Continuous Training :MICT) و تناوبی پرشدت (High-Intensity Interval Training:HIIT) در زمینهٔ مزایای سلامت مغز به‌درستی 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 بیش‌ازحد دارد؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد لاکتات منبع سوخت مهم برای سوخت‌وساز مغز هم در شرایط عادی و هم در حین فعالیت ورزشی است (۲۱). در راستای تأثیرگذاری تمرین‌های ورزشی بر روی سوخت‌وساز لاکتات و MCTs ، پژوهش‌ها نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در تحقیقی Béland-Millar و همکاران (۲۰۲۰) تغییرات در پروفایل متابولیک (MCT1، MCT2، MCT4) بافت قشر مغز را در رت‌ها پس از پنج هفته تمرین ورزشی روی تردمیل اندازه‌گیری کردند. تفاوت معناداری در سطوح MCT1، MCT2، MCT4 مشاهده نشد (۲۲). از طرفی در تحقیقی 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 تمرین انجام دادند. MCT1 و MCT2 در هیپوکامپ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور چشمگیری افزایش یافت. پس از تجویز لاکتات، تنها MCT1 به‌طور شایان 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 سوخت‌وساز لاکتات، این تحقیق با هدف بررسی تأثیر تمرین MICT و HIIT بر MCT2 و MCT4 در بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکتهٔ مغزی انجام گرفت. از آنجایی که افزایش داینامیک لاکتات (که از طریق MCT به‌دست می‌آید) می‌تواند 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 سکتهٔ مغزی که می‌توانند با پروتکل سرعت و شدت بحرانی ارزیابی شوند، مهم خواهد بود. در اینجا شدت‌های تمرین متوسط و بالا در جذب لاکتات توسط MCT2 و MCT4 بررسی

می‌شود. همچنین محتوای این شاتل‌ها را در رت‌هایی سالم و سکتهٔ مغزی بررسی خواهیم کرد. تحقیق ما شکاف ادبیات فعلی را پر می‌کند، زیرا MCTهای مغز را در رت‌هایی که تحت سطوح مختلف تمرین ورزشی قرار گرفته‌اند، بررسی می‌کند؛ بنابراین هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر چهار هفته تمرین MICT و HIIT بر محتوای MCT2 و MCT4 بافت قشر و استریاتوم مغز رت‌های صحرایی نژاد ویستار سالم و سکتهٔ مغزی است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون به گروه کنترل و از لحاظ هدف از نوع تحقیقات بنیادی است که به شیوهٔ آزمایشگاهی، در آزمایشگاه بخش تربیت بدنی دانشگاه شیراز انجام گرفت. نمونهٔ آماری پژوهش ۶۰ سر رت نر هشت‌هفته‌ای نژاد ویستار بود. محیط نگهداری رت‌ها قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف در ابعاد ۲۰*۱۵*۱۵ سانتی‌متر بود. در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و چرخهٔ 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 پژوهش، تولید شرکت خوراک دام پارس بود. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به‌صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. رت‌ها به‌طور تصادفی در ده گروه، ۱. گروه کنترل، ۲. MICT و ۳. HIIT، ۴. کنترل سکتهٔ مغزی، ۵. کنترل ۲۴ ساعته سکتهٔ مغزی، ۶) MICT ۲۴ ساعته سکتهٔ مغزی، ۷. HIIT ۲۴ ساعته سکتهٔ مغزی، ۸. کنترل ۷۲ ساعته سکتهٔ مغزی، ۹. MICT ۷۲ ساعته سکتهٔ مغزی و ۱۰. HIIT ۷۲ ساعته سکتهٔ مغزی تقسیم شدند.

روش اجرای پژوهش: رت‌های مورد آزمایش در پژوهش در دورهٔ یک‌هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و 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 پنج 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 جلسهٔ آشناسازی، از موش‌ها آزمون وامانده‌ساز برای سنجش حداکثر سرعت گرفته شد و با استفاده از حداکثر سرعت در زمان واماندگی حداکثر اکسیژن مصرفی پیش‌بینی شد. برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون فزایندهٔ استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) استفاده شد (۲۴) که توسط لیندرو و همکاران (۲۰۰۷) برای رت‌های نژاد ویستار استانداردسازی شد (۲۵). آزمون شامل ۱۰ مرحلهٔ سه‌دقیقه‌ای است. سرعت در مرحلهٔ اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوار گردان اضافه شد. با توجه به اینکه روش آزمون وامانده‌ساز لیندرو و همکاران (۲۵) برای تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی معرفی شده که دارای شیب متفاوت است، در این تحقیق از شیب صفر برای تعیین سرعت حداکثر اکسیژن مصرفی استفاده شد و سرعت به‌دست‌آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود، به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان استفاده شد.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط شامل سه قسمت گرم کردن، تمرین اصلی و سرد کردن بود. آزمودنی‌ها پس از دورهٔ آشناسازی وارد دورهٔ تمرینی شدند. دورهٔ تمرین (جدول ۱) به مدت چهار هفته، هر هفته پنج جلسه و هر جلسه ۳۲ دقیقه به طول انجامید (۲۶، ۲۷).

جدول ۱. پروتکل‌های تمرین تناوبی و تداومی (۲۶)

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

روش‌های آزمایشگاهی: برای ایجاد ایسکمی مغزی موضعی- موقتی، در ابتدا رت‌ها با تزریق کتامین (۳۰-۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳-۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شده و پس از بی‌هوشی برشی به طول دو سانتی‌متر در جلوی گردن موش ایجاد شد و عضلات ناحیهٔ موردنظر کنار زده شد. سپس شریان‌های کاروتید مشترک و شاخه‌های خارجی و داخلی از بافت همبند و عصب جدا شد. شریان کاروتید داخلی تا سطح جمجمه از غدد لنفاوی و اعصاب همراه و شریان پتریگوپالاتین (شاخهٔ خارج جمجمهٔ شریان کاروتید) با دقت جدا شد. سپس شریان کاروتید مشترک و خارجی به‌صورت کامل و شریان کاروتید داخلی به‌صورت میکروکلامپ به‌طور موقت مسدود شد. پس از آن نخ نایلون ۰-۴ سلیکون از طریق برشی کوچک که در شریان کاروتید خارجی ایجاد شد، وارد شریان کاروتید داخلی شد. نخ نایلون به‌آرامی از محل دوشاخه شدن شریان کاروتید مشترک به‌آرامی و در طول شریان کاروتید داخلی به‌سوی مغز و حلقهٔ ویلیس هدایت شد تا مقاومت ظریف در رگ احساس شد. این مقاومت به‌همراه 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).

به‌منظور از بین بردن اثر حاد تمرین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها با رعایت اصول اخلاقی و با تزریق درون‌صفاقی 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 جمجمهٔ رت‌ها با استفاده از دستگاه Brain Matrix جدا شد و بلافاصله در تانک ازت منجمد شدند. سپس بافت‌های قشر و استریاتوم مغز منجمدشده برای سنجش‌های بعدی به فریزر مخصوص نگهداری بافت با دمای ۸۰- انتقال داده شد. از روش وسترن‌بلات برای سنجش مقدار 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 درجهٔ 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 به‌وسیلهٔ بردفورد: برای ساخت محلول بردفورد کوماسی بلو کاملاً در الکل به مدت ۲۰ دقیقه حل شد، سپس اسیدفسفوریک قطره‌قطره به آن اضافه شد. سپس آب قطره‌قطره اضافه شد تا محلول حاصل به حجم ۵۰ میلی‌لیتر رسید. محلول تهیه‌شده با کاغذ صافی دو بار صاف شده و در بطری تیره داخل یخچال نگهداری شد.

۳. تهیهٔ غلظت‌های مختلف BSA برای کشیدن منحنی استاندارد: از BSA به‌عنوان 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. آماده‌سازی نمونه: نمونه‌های پروتئینی تهیه‌شده قبل از ریخته شدن در چاهک می‌بایست هم غلظت شده و با بافر نمونه مخلوط و به مدت پنج تا ۱۰ دقیقه در آب ۱۰۰ درجهٔ سانتی‌گراد جوشانده شود. این بافر موجب سنگین شدن، احیا و خطی شدن پروتئین‌ها می‌شود. علاوه بر آن برموفنول بلو موجود در بافر طریقهٔ حرکت پروتئین‌ها را در ژل نشان می‌دهد.

۵. ساخت الکتروفوژ بر روی ژل SDS page: ژل SDS page از پلیمرآکریل آمید ساخته شده که بیس‌آکریل 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 می‌شود که این رادیکال‌ها موجب پلیمریزاسیون می‌شود.

۶. روش انجام آزمایش و ساختن ژل پایین و بالا: برای دورگیری ژل، ۱۰۰۰ میکرولیتر از ژل پایین کاملاً فاقد تمد برداشته شده و به آن چهار میکرولیتر تمد اضافه شد. سپس محلول حاصل به‌سرعت در گوشه‌هایی از فضای دو ژل ریخته شد، پس از دورگیری ۱۵ دقیقه، فرصت داده شد تا کاملاً بگیرد، سپس محلول ژل کامل به‌همراه تمد برداشته شده و به‌وسیلهٔ سمپلر در فضایی بین دو شیشه ریخته شد، به‌طوری‌که تا دوسوم شیشه‌ها پر شد. سپس مقداری اتانول اشباع‌شده اسپری شد تا مانع خشک شدن ژل شود و به‌علت سنگینی حاصل از آن سطح ژل صاف شد. حدود ۴۵ دقیقه برای پلیمریزاسیون ژل پایین لازم است و در این مرحله ژل بالای پنج درصد آماده شد.

۷. الکتروفوز بر ژل SDS page: شیشه‌های حاوی ژل، درون تانک الکتروفوز قرار داده شد. بافر الکتروفوز اضافه شد، سپس ابتدا مارکر پروتئین رنگی (دارای پروتئین‌هایی با وزن مولکولی مشخص است که رنگی است و از ژل به کاغذ منتقل می‌شود) به مقدار دو میکرولیتر در چاهک اول و نمونه‌ها در سایر چاهک‌ها به مقدار ۱۲ میکرولیتر به‌وسیلهٔ سرنگ همیلتون لود شد. سپس الکترودها به دستگاه مولد جریان وصل شد 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 جداشده از طریق ژل الکتروفوز به غشایی از جنس نیتروسلولوز یا PVDF انتقال می‌یابد و سپس به‌وسیلهٔ آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین‌های روی آن شناسایی می‌شود. انتقال نمونه‌ها از ژل به کاغذ از طریق جریان الکتریکی صورت گرفت.

۹. پس از اتمام الکتروفوز ژل به‌آرامی از شیشه‌ها جدا شد و در بافر انتقال قرار گرفت. سپس کاغذ PVDF به اندازهٔ ژل بریده شده و برای فعال شدن

به مدت یک 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، حباب‌های ایجادشده از طریق حرکت آهستهٔ اسپیسر روی کاغذ صافی خارج شد. در نهایت دستگاه با ولتاژ ۱۲۰ میلی‌ولت به مدت یک‌ونیم ساعت به منبع مولد جریان متصل شده و پروتئین‌های موجود در ژل به کاغذ منتقل شد.

۱۰. مرحلهٔ بلاکینگ: در مرحلهٔ بلاکینگ، محلول Blocking به‌منظور پوشاندن کاغذ برای جلوگیری از واکنش غیراختصاصی آنتی‌بادی اولیه به‌کار می‌رود.

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

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

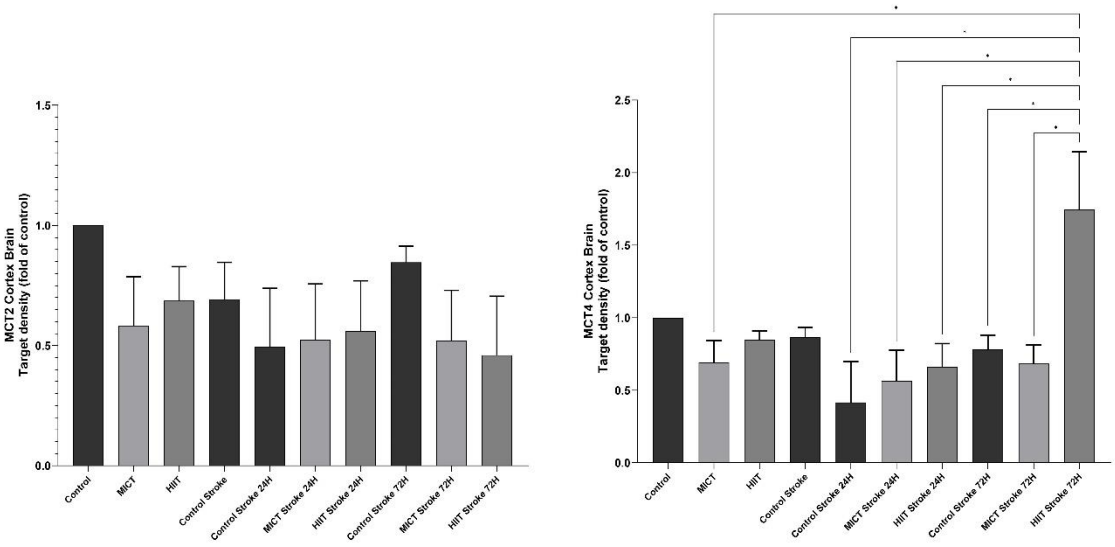
تحلیل آماری: طبیعی بودن داده‌ها از طریق آزمون آماری شاپیروویلک بررسی شد. با توجه به طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و در صورت معنادار بودن از آزمون تعقیبی توکی به‌منظور بررسی میانگین‌ها و جهت گزارش اندازهٔ اثر (Effect Size) از آزمون Eta Squared استفاده شد. بررسی داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزارها SPSS نسخهٔ ۲۹ و گراف‌پد پریسم نسخهٔ ۱۰/۲/۲ انجام گرفت. سطح معناداری پژوهش حاضر، P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد. طراحی نمودارها از طریق نرم‌افزار گراف‌پد پریسم نسخهٔ ۱۰/۲/۲ طراحی شد.

نتایج

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از طریق آنووای یکطرفه نشان داد چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT به تفاوت معناداری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT2 (F=۰/۸۳, P=۰/۵۹, η^2=۰/۲۷) در بافت قشر مغز رت‌ها منجر نمی‌شود (شکل ۱).

در مقابل نتایج نشان داد چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT به تفاوت معناداری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT4 (P=۰/۰۰۸, η^2=۰/۶۱, F=۳/۵۹) در بافت قشر مغز رت‌ها منجر می‌شود (شکل ۱). آزمون تعقیبی توکی نشان داد این تفاوت معنادار بین جفت گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکتهٔ ۷۲ ساعته (P=۰/۰۲)؛ گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه کنترل سکته ۷۲ ساعته (P=۰/۰۴)؛ گروه‌های HIIT سکته ۷۲ ساعته نسبت به گروه HIIT سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۱)؛

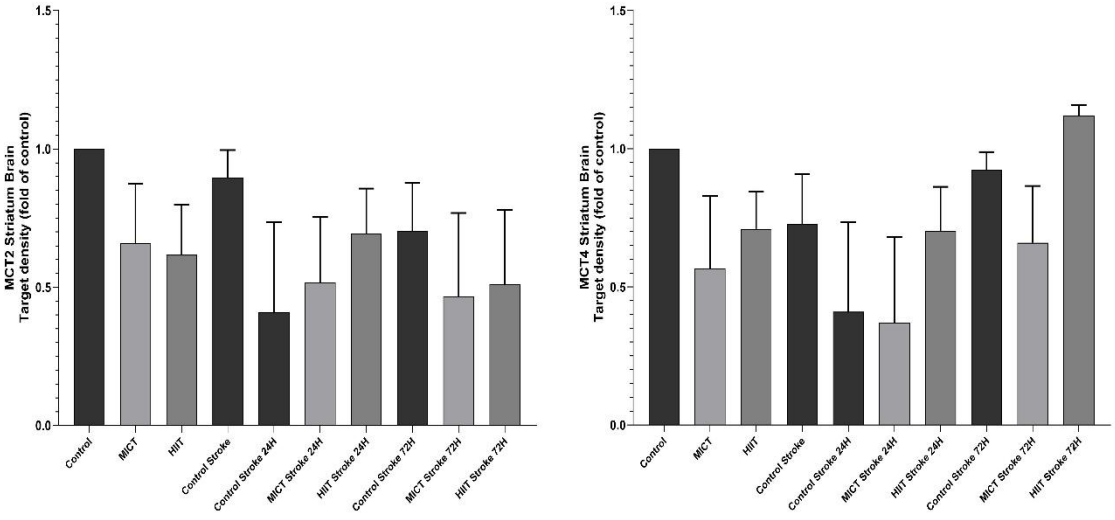
گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۰۹)؛ گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه کنترل سکتهٔ ۲۴ ساعته (P=۰/۰۰۳) و گروه‌های HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به گروه MICT (P=۰/۰۲) است. در بین دیگر گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۱).



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

از طرفی تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از طریق آنووای یکطرفه نشان داد چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT به تفاوت معناداری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT2 (F=۰/۷۵, P=۰/۶۶, η^2=۰/۲۵) در بافت استریاتوم مغز رت‌ها منجر نمی‌شود (شکل ۲).

همچنین تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد چهار هفته تمرین‌های MICT و HIIT به تفاوت معناداری در آزمودنی‌های سالم و بیمار در محتوای MCT4 (F=۱/۴۷, P=۰/۲۲, η^2=۰/۳۹) در بافت استریاتوم مغز رت‌ها منجر نمی‌شود (شکل ۲).



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

بحث و نتیجه‌گیری

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

سوخت‌وساز لاکتات به‌عنوان 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 موجب آسیب و اختلال عملکرد عصبی می‌شود؛ بنابراین لاکتات ممکن است از آسیب عصبی مغزی جلوگیری کند (۳۰). شاتل‌های لاکتات برای حفظ عملکرد عصبی به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند ایسکمی مهم است و مؤلفهٔ مهم فعال‌سازی نورون را برجسته می‌کند (۳۱). فعالیت‌های ورزشی نقش مهمی در سوخت‌وساز لاکتات و شاتل‌های آن یعنی MCTs دارد. شرایط تمرینی مانند نوع، شدت، مدت و دیگر عوامل پاتولوژیک و فیزیولوژیک می‌تواند در تنظیم سوخت‌وساز لاکتات و شاتل‌های آن در مغز برجسته باشد (۳۲). شرایط تمرینی از جمله شدت فعالیت‌های ورزشی می‌تواند به‌عنوان عامل کلیدی در تغییر MCTها باشد. در تحقیقی Gao و همکاران (۲۰۲۳) به بررسی همبستگی بین سازگاری با خستگی ناشی از ورزش شدید، سوخت‌وساز لاکتات مغز و آسیب هیپوکسی عصبی در محیط هیپوکسی پرداختند. بیان MCT2، MCT4 و محتوای لاکتات در مغز موش به‌تدریج افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که سازوکار وابسته به MCTها در سازگاری بدن با خستگی مرکزی دخیل است و مبنای بالقوه‌ای برای مداخلهٔ پزشکی برای خستگی ناشی از ورزش شدید فراهم می‌کند (۳۳). در تحقیق Gao و همکاران شاهد افزایش MCT2 و MCT4 در پی تمرین شدید بودیم و این نتایج با افزایش محتوای MCT4 بخش قشری در تحقیق حاضر در گروه تمرین HIIT سکتهٔ مغزی ۷۲ ساعته همراستاست. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از ۷۲ ساعت سکتهٔ مغزی در گروه تمرین HIIT محتوای MCT4 در بافت قشری مغز افزایش می‌یابد که ممکن است به‌دلیل خون‌رسانی مجدد و برداشت لاکتات در این بافت باشد. در هر دو تحقیق جائو و همکاران و تحقیق حاضر سوخت‌وساز لاکتات در پی شرایط فیزیولوژیکی مختلف (سکتهٔ مغزی در تحقیق حاضر و هیپوکسی در تحقیق جائو و همکاران) دچار اختلال شده بود؛ بر اساس نتایج هر دو تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که آسیب‌های مغزی می‌تواند سطوح لاکتات و بیان ناقلان MCTs را افزایش دهد که این افزایش می‌تواند در انتقال و پاکسازی لاکتات مغز نقش مؤثری داشته باشد (۳). با این حال تغییر معناداری در پی تمرین‌های MICT و HIIT در گروه سالم در محتوای MCTها مشاهده نشد. در راستای افزایش سطوح MCTs در مدل‌های حیوانی دچار آسیب مغزی، در تحقیقی ژانگ و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که در موش‌های مدل آلزایمری بیان MCT1، MCT2 و MCT4 در اندوتلیال و هیپوکامپ پس از یک دورهٔ طولانی تمرین هوازی منظم افزایش می‌یابد (۳۴). لاکتات مشتق از گلیکوژن مغز برای نورون‌ها حیاتی است. به‌طور خلاصه، لاکتات تولیدشده توسط تجزیهٔ گلیکوژن در مغز از طریق

MCTها به نورون‌ها منتقل می‌شود و به‌عنوان منبع انرژی برای نورون‌ها عمل کرده و به حفظ عملکرد آنها کمک می‌کند. این سیستم به‌عنوان شاتل لاکتات عصبی در عملکردهای مغزی، مانند افزایش سوخت‌وساز، 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 علامت شایع و ناتوان‌کننده در سکتهٔ مغزی مزمن است (۳۶). شدت‌های مختلف و انواع تمرین‌های ورزشی و خستگی ذهنی بدنی می‌تواند با افزایش تنش در اندام‌ها به افزایش تولید لاکتات منجر شود. عدم تعادل سوخت‌وساز انرژی در مغز به اختلال در حفظ سیستم عصبی مرکزی برای ارسال مداوم تکانه‌های عصبی منجر می‌شود. در طول فعالیت ورزشی شدید، لاکتات آزادشده از آستروسیت‌ها توسط نورون‌های ذخیره‌شده برای انرژی جهت حفظ انتقال سیناپسی جذب می‌شود، فرایندی که با واسطه‌های انتقال‌دهنده‌های MCTs در CNS انجام می‌شود (۳۷). در این زمینه 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 سوخت‌وساز اسید لاکتیک مغزی نشان‌دهندهٔ افزایش بیان MCTs در قشر مغز مربوط به سازگاری بدن با خستگی ناشی از ورزش است که می‌تواند به‌عنوان هدفی برای مداخلات پزشکی خستگی ناشی از ورزش استفاده شود (۳۸). همچنین در تحقیقی دیگر متسوی و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند که سطوح MCT2 در بافت قشری و هیپوکامپ مغز در پی یک دوره تمرین حاد با شدت متوسط افزایش می‌یابد؛ این افزایش در عضلهٔ 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 می‌تواند عامل احتمالی برای خستگی مرکزی ناشی از تمرین ورزشی باشد (۳۹). نتایج تحقیق‌های چن و همکاران و متسوی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در گروه‌های تمرینی سالم همراستا نیست، زیرا در نتایج تحقیق حاضر شاهد تغییر معناداری 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 در پی سکتهٔ مغزی در گروه HIIT پس از ۷۲ ساعت افزایش یافت. به‌نظر می‌رسد طی این افزایش معناداری محتوای MCT4 در بافت قشری مغز وظیفهٔ خروج اسیدوز درون‌سلولی در ترکیب با پیرووات (که میل ترکیبی بالایی به آن دارد) بر عهدهٔ MCT4 باشد. با این عمل از اسیدوز درون‌سلولی کاسته شده و بدین‌ترتیب مسیرهای نکروز فعال‌شده به‌وسیلهٔ اسیدوز کمتر شده و حجم ضایعهٔ ناشی از سکته هم کم می‌شود. یکی از دلایل مهم دیگر می‌تواند تعداد کم آزمودنی‌های اندازه‌گیری‌شده در تحقیق حاضر به‌عنوان یک محدودیت باشد. با وجود این لاکتات حاصل از گلیکوژنولیز مغز برای حفظ عملکرد مغز حیاتی است. این یافته‌ها شواهد مستقیمی را برای نقش پرانرژی لاکتات مشتق 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 به‌عنوان شاتل لاکتات در اندام‌های مهم مانند مغز و قلب می‌تواند علاوه بر پاکسازی آن در خون و افزایش عملکردهای ورزشی به در دسترس بودن سوبسترا برای آن اندام‌ها منجر شود (۴۰). با این حال افزایش ناشی از ورزش در بیان MCT2 و MCT4 نشان داده شده است (۴۱،۴۲). پژوهش‌هایی که فعالیت‌های ورزشی حاد را بررسی کرده‌اند، اغلب یک اثر گذرا

به‌دنبال یک دورهٔ تمرینی را روی تمام ایزوفرم‌های MCT نشان داده‌اند (۲۱، ۳۹)؛ درحالی‌که مطالعاتی که تأثیر طولانی‌مدت فعالیت‌های ورزشی را ارزیابی کرده‌اند، نتایج متفاوتی را بر روی سایر ایزوفرم‌های MCT نشان داده‌اند (۴۳). در این زمینه اسکاریوت و همکاران (۲۰۲۲) در تحقیقی نشان دادند که رت‌های تمرین‌دیدهٔ 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 مؤثرتر است. تمرین هوازی موجب افزایش MCT4 در هیپوتالاموس و کاهش MCT4 در عضلات موش‌های صحرایی شد. به‌نظر می‌رسد این تغییرات مستقل از ظرفیت هوازی باشد، زیرا هر دو گروه تمرین‌دیده افزایش مشابهی 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 سوخت‌وساز انرژی در رت‌های فعال فیزیکی ممکن است با تنظیم مثبت MCT4 هیپوتالاموس مرتبط باشد (۴۴). نتایج تحقیق اسکاریوت و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در محتوای MCT2 و MCT4 متناقض است، زیرا در تحقیق حاضر تفاوت معناداری در محتوای این دو MCT در پی انجام تمرین‌های MICT و HIIT در گروه‌های سالم مشاهده نشد، این در حالی است که در تحقیق Scariot و همکاران شاهد افزایش محتوای MCT2 و MCT4 هستیم. با اینکه هر دو نوع تمرین از نوع هوازی بوده است، اما شدت‌ها و مدت زمان تمرین‌ها متفاوت است. شرایط تمرینی از عوامل مهم در تأثیرگذاری در سطوح و محتوای عوامل سلولی است که می‌تواند به نتایج متناقض منجر شود. شایان ذکر است که در تحقیق حاضر مکان‌های اندازه‌گیری در مغز بافت‌های قشر و استریاتوم بودند، این در حالی است که در تحقیق اسکاریوت و همکاران مکان اندازه‌گیری هیپوتالاموس مغز بود.

انجمن قلب آمریکا (AHA) فعالیت‌های ورزشی هوازی منظم را به‌عنوان بخشی از پیشگیری و درمان سکتهٔ مغزی توصیه می‌کند (۳۶). فعالیت‌های ورزشی هوازی، بخش اصلی و جدایی‌ناپذیر توانبخشی از سکتهٔ مغزی است و نمی‌تواند جایگزینی برای داروهای معمولی یا درمان‌های جراحی باشد. تأثیر فعالیت‌های ورزشی هوازی برای بیماران پس از سکتهٔ مغزی و نیاز به اجرای برنامه‌های ورزشی پس از سکته بسیار مهم است (۴۵). در تحقیقی بالینی محققان گزارش کردند که در هیپوکامپ به‌دنبال سکتهٔ مغزی ایسکمیک اختلال در تعاملات متابولیک بین نورون‌ها و لاکتات پس از سکتهٔ مغزی ممکن است موجب اختلال در یادگیری و حافظه شود و ایسکمی مغزی MCT2/MCT4 به جبران ناکافی در هیپوکامپ و قشر منجر می‌شود و تنظیم MCT2/MCT4 ممکن است برای تأمین انرژی بافت مغز در ناحیهٔ ایسکمیک مفید باشد (۴۶). نقش خاص شاتل لاکتات در انواع سلول‌های مختلف در طول فعالیت‌های ورزشی هنوز به‌روشنی مشخص نشده است و به تحقیقات بیشتری نیاز است؛ با وجود این هموستاز لاکتات مغز به‌عنوان یکی از سازوکارهای مهم عصبی-زیستی در فعالیت‌های ورزشی در نظر گرفته می‌شود، که نشان می‌دهد MCTها و ظرفیت میتوکندری برای اکسیداسیون لاکتات به‌ترتیب در انتقال لاکتات و تولید انرژی مغز نقش دارند. ازاین‌رو پژوهش‌های آینده به بررسی اثر هم‌افزایی MCTs و عملکرد میتوکندری بر حفظ هموستاز انرژی مغز در طول فعالیت‌ها و تمرین‌های ورزشی نیاز دارند (۴۷). نشان داده شده است که بر خلاف عضلات، مغز تغییرات متابولیک کمتری را در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی منظم نشان می‌دهد (۲۲). همچنین یکی از دلایل سلولی-مولکولی مهم جایگاه ترشح MCTهای ۲ و ۴ در مغز است. MCT4 اغلب در آستروسیت‌هایی با فعالیت

گلیکولیتیک بالا و تولید مقادیر زیادی لاکتات بیان می‌شود؛ بنابراین MCT4 در انتقال لاکتات به داخل و خارج آستروسیت‌ها شرکت می‌کند. MCT2 اغلب در نورون‌هایی با توانایی اکسیداسیون بالا بیان می‌شود و مسئول جذب لاکتات خارج‌سلولی است. MCT2 برای لاکتات کمتر از یک میلی‌مولار واکنش می‌دهد. با تفاوت در غلظت لاکتات در داخل و خارج سلول، MCT2 واقع در غشای نورون‌ها لاکتات را از فضای خارج‌سلولی 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. همچنین به‌نظر می‌رسد به سیگنال‌های مختلف ناشی از فعالیت عصبی و انواع مواد عصبی فعال مانند نورآدرنالین، انسولین، فاکتورهای رشد شبه‌انسولین و BDNF حساس 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 معناداری نشان نداد؛ با وجود این تفاوت معناداری در محتوای MCT4 بافت قشری بین گروه HIIT سکتهٔ ۷۲ ساعته نسبت به دیگر گروه‌ها مشاهده شد که ممکن است به‌دلیل تفاوت در مدت، شدت و نوع تمرین‌های ورزشی باشد. همچنین جایگاه‌های اندازه‌گیری‌شدهٔ MCTها در مغز با توجه به کارایی هر شاتل در آن جایگاه متفاوت است و این می‌تواند بر معناداری MCTها تأثیرگذار باشد؛ بنابراین با توجه به شرایط متفاوت تمرین‌های ورزشی و شرایط مختلف تمرینی به بررسی بیشتری برای روشن شدن سوخت‌وساز لاکتات در جایگاه‌های مختلف مغز و دیگر اندام‌ها نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از کسانی که زمینه انجام پژوهش را فراهم کردند، اعلام می‌دارند.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این تحقیق مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

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.