

Original Article

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 rats.

Materials and Methods: In this study, 40 male Wistar rats with an average age of 12 weeks and a weight range of 200–220 grams were 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 rats 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, interspersed 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 rat's brains. Lactate transporter levels (MCT2 and MCT4) were measured using Western blot, and BDNF levels were assessed using ELISA Technique. 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 HIIT had no significant effect on MCT2 levels in young adult rats ($p > 0.05$). In induced-aged rats, MCT2 levels were significantly reduced ($p < 0.0001$) and HIIT led to a significant increase in MCT2 levels ($p < 0.001$). In young adult rats, HIIT resulted in a significant increase in MCT4 levels ($p < 0.01$). Aging induction caused a significant reduction in MCT4 levels ($p < 0.0001$), while, HIIT resulted in a significant increase in MCT4 levels ($p < 0.001$) in this group. In young adult rats, HIIT had no significant effect on BDNF levels ($p > 0.05$). In induced-aged rats, BDNF levels were

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

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.239461.1353>

Received: 13/04/2025

Revised: 16/05/2025

Accepted: 02/06/2025



Copyright: © 2025 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/>.

significantly decreased ($p<0.01$). Although, HIIT in induced-aged rats led to a notable increase in BDNF levels, this increase was not statistically significant ($p>0.05$).

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 and HIIT proves to be an effective method for enhancing the expression of MCT2, MCT4, and BDNF in aged rats, 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 (3):21-41.

تأثیر تمرین HIIT بر ناقل‌های لاکتات مسیر ANLS و BDNF در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر جوان و سالمند نژاد ویستار

شیرین شایگان مهر^۱، علی‌اکبر علی‌زاده^{۲*}، مهرزاد شعبانی^۳، سعید احمدی براتی^۴

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

چکیده

زمینه و هدف: افزایش جمعیت سالمندان و روند سالمندی مشکلاتی برای حافظه، یادگیری، نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی دستگاه عصبی مرکزی ایجاد می‌کند. با توجه به توان تمرین HIIT در تغییر سطوح لاکتات بدن، این پژوهش به بررسی اثر تمرین HIIT و لاکتات به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی و درمانی بر سطوح عامل نروتروفیک مشتق از مغز و ناقل‌های لاکتاتی که با نشانگرهای وابسته به افزایش سن، شامل شناخت، حافظه، یادگیری و نوروپلاستیسیته عصبی همبستگی دارند، در موش‌های صحرایی جوان بالغ و موش‌های القای سالمندی پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۱۲ هفته و دامنه وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم خریداری و به‌طور تصادفی در چهار گروه کنترل جوان بالغ، کنترل القای سالمندی، جوان بالغ با تمرین تناوبی و القای سالمندی با تمرین تناوبی تقسیم شدند. برای الگوی القای سالمندی به مدت هشت هفته، روزانه به دو گروه از موش‌ها از طریق تزریق درون‌صفافی، دی‌گالاکتوز تزریق شد و دو گروه دیگر نیز نرمال سالین دریافت کردند. پس از القای سالمندی، تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته انجام گرفت. به این صورت که هر هفته شامل سه جلسه تمرینی و هر جلسه با شش تکرار و به‌صورت چهار دقیقه تمرین با شدت برابر ۸۵-۹۵ درصد بیشینه ظرفیت تمرینی و سه دقیقه بازیابی با شدت برابر ۴۰-۵۰ درصد بیشینه ظرفیت تمرینی بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، بافت هیپوکمپ از مغز موش‌ها خارج شده و مقادیر ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 با روش وسترن بلات و مقادیر عامل نروتروفیک مشتق از مغز BDNF با روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها نیز از آزمون آنوای یک‌راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. معناداری در سطح $P \leq 0.05$ بود.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که در موش‌های صحرایی جوان بالغ، تمرین HIIT تأثیر معناداری بر سطح MCT2 نداشت ($P \geq 0.05$). در موش‌های القای سالمندی، سطح MCT2 به‌طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.001$). تمرین HIIT در موش‌های القای سالمندی سبب افزایش چشمگیر MCT2 شد ($P < 0.001$). در موش‌های صحرایی جوان بالغ، تمرین HIIT موجب افزایش معنادار MCT4 شد ($P < 0.01$). القای سالمندی به کاهش معنادار MCT4 منجر شد ($P < 0.0001$). تمرین HIIT در موش‌های القای سالمندی موجب افزایش معنادار MCT4 شد ($P < 0.001$). در موش‌های صحرایی جوان بالغ، تمرین HIIT تأثیر معناداری بر سطح BDNF نداشت ($P < 0.05$). در موش‌های القای سالمندی، سطح BDNF به‌طور معناداری کاهش یافت ($P < 0.01$). تمرین HIIT در موش‌های القای سالمندی سبب افزایش چشمگیر BDNF شد، اما این افزایش معنادار نبود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: سطوح ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 و عامل نروتروفیک مشتق از مغز BDNF در اثر افزایش سن کاهش می‌یابد، با این همه، تمرین ورزشی HIIT، می‌تواند این کاهش را تا اندازه‌ای جبران کند. تمرین HIIT روش مؤثری برای افزایش بیان MCT2، MCT4 و BDNF در سالمندان است، درحالی‌که تأثیر آن در جوانان بالغ کمتر مشهود است. این نوع تمرین می‌تواند

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

به عنوان راهکار غیردارویی مؤثر برای بهبود عملکرد شناختی سالمندان از طریق تنظیم سوخت و ساز لاکتات و سازگاری های عصبی وابسته به سالمندی در هیپوکمپ به کار رود.

واژه های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، سالمندی، لاکتات، MCT2 هیپوکمپ، MCT4، BDNF.

نحوه استناد به این مقاله: شایگان مهر ش، علی زاده ع، شعبانی م، احمدی براتی س. تأثیر تمرین HIIT بر ناقل های لاکتات مسیر ANLS و BDNF در بافت هیپوکمپ موش های صحرایی نر جوان و سالمند نژاد ویستار. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۳): ۲۱-۴۱.

مقدمه

سالمندی بخشی از روند طبیعی و برگشتناپذیر زندگی انسان است که به عنوان فرایندی زیستی و پیشرونده، به بروز اختلالاتی در توانایی‌های ذهنی و جسمی افراد منجر 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 مؤسسه ملی پیری در مارس ۲۰۱۶، ۸/۵ درصد از جمعیت جهان به ۶۵ سالگی و بالاتر رسیده‌اند و پیش‌بینی می‌شود که این رقم تا سال ۲۰۵۰ به ۱۷ درصد افزایش یابد (۲). این آمار، اهمیت پرداختن به چالش‌های وابسته به سالمندی را دوجندان 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 فرایند 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 به سن وابسته است. این کاهش تدریجی در انعطاف‌پذیری سیناپسی (پلاستیسیته)، عامل اصلی ضعف عملکردهای شناختی در دوران سالمندی به‌شمار می‌رود (۴). در این زمینه، عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF^۱) به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های رشد و بقای 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 قلبی-عروقی همراه است (۵). کاهش سطح BDNF در مغز سالمندان به کاهش توانایی‌های ذهنی نظیر شناخت،

حافظه، تمرکز و یادگیری منجر می‌شود. مسیر پیام‌رسانی BDNF اغلب از طریق گیرنده TrkB^۲ تنظیم می‌شود (۶). این مسیر با جلوگیری از آپوپتوز و حمایت از پایداری نورون‌ها و عملکرد سیناپسی، برای حفظ عملکرد مغز ضروری است؛ چنانکه در پژوهش‌های حیوانی نشان داده شده، فعال‌سازی مجدد این مسیر در موش‌های دچار پیری القاشده توانسته است از تخریب نورونی و اختلالات شناختی پیشگیری کند (۷). افزون بر این، BDNF با تقویت بقا و تمایز نورون‌های کولینرژیک و تحریک آزادسازی استیل‌کولین (ACh^۳)، نقشی اساسی در فرایندهای یادگیری و حافظه ایفا می‌کند. اما در دوران سالمندی، این نورون‌ها دچار تغییرات تحلیل‌برنده می‌شوند که با کاهش آنزیم کولین‌استیل‌ترانسفراز و افزایش آنزیم^۴ یعنی استیل‌کولین‌استراز (AChE^۴) مشخص می‌شود. در نتیجه، کاهش آزادسازی ACh و کاهش سطوح BDNF در پیری، به نقص‌های شناختی منجر می‌شود (۸). از سوی دیگر، دستگاه عصبی مرکزی برای انجام فرایندهای شناختی، حفظ پلاستیسیته عصبی و تشکیل حافظه، به سطح بالایی از انرژی نیاز دارد. اختلال در سوخت‌وساز انرژی مغز می‌تواند سبب اختلال در انتقال سیناپسی، تخریب نورونی و در نهایت ضعف عملکرد شناختی شود (۹). در این زمینه، لاکتات به عنوان یکی از اجزای کلیدی سوخت‌وساز نورونی، نقشی دوگانه و اساسی ایفا می‌کند؛ نخست به عنوان منبع انرژی جایگزین گلوکز و دوم به عنوان یک مولکول پیام‌رسان سوخت‌وسازی 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، همچنین از طریق فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی 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 به جای گلوکز برای تأمین انرژی استفاده می‌کند (۱۳، ۱۴). در این میان مفهوم شاتل لاکتات آستروسیت-نورون یا ANLS^۵ بیان می‌شود که یک مفهوم سوخت‌وسازی است و به تبادل لاکتات بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها در مغز اشاره دارد. در این فرایند، 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 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، به ویژه در دوره‌های فعالیت شدید مغزی یا هنگام فعالیت‌های شدید بدنی که دسترسی به گلوکز محدود است، استفاده کنند. این دستگاه شاتلینگ کمک می‌کند تا عملکرد مغز حفظ شود و از فرایندهایی مانند حافظه، شناخت و تولید ناقلان 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 فرایندهای مختلف از جمله پلاستیسیته سیناپسی ایفا می‌کند. شاتل لاکتات آستروسیت به نورونز (ANLS) قادر است

نیازهای سوخت‌وسازی را در پاسخ به فعالیت سیناپسی افزایش یافته تأمین کرده و در فرایند پلاستیسیته شرکت کند (۱۷). از طرفی، اختلال در عملکرد اجزای ANLS، مانند ناقل‌های مونوکرپوکسیلات^۶ (MCTs)، یا آنزیم‌های درگیر در سوخت‌وساز، می‌تواند به تشدید بیماری‌های نورودژنراتیو منجر شود (۱۰). ناقل MCT2 یکی از اعضای خانواده MCTهاست که به انتقال مولکول‌های مونوکرپوکسیلات (مانند لاکتات، پیرووات، کتون‌ها) به داخل و خارج سلول کمک می‌کند. MCT2 بیشتر 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 سوخت‌وساز و تنظیم انتقال انرژی بین سلول‌ها دارد، به ویژه در دستگاه عصبی مرکزی، جایی که در شاتل لاکتات آستروسیت-نورون نقش دارد. MCT2 با تسهیل جذب لاکتات توسط نورون‌ها، به حمایت از اکسایش لاکتات به عنوان منبع انرژی کمک می‌کند (۱۸-۲۰). لاکتات که به صورت وابسته به MCT2 به نورون‌ها منتقل می‌شود، شاید از طریق تأثیر بر بیان ژن‌های Arc^۷، Egr1^۸ و BDNF یا از طریق تنظیم تولید ATP برای تنظیم تحریک‌پذیری عصبی، بر انعطاف‌پذیری سیناپسی اثر بگذارد (۲۱، ۲۲). جالب‌تر اینکه مهار MCT2 به کاهش جذب لاکتات توسط نورون‌ها و کاهش بیان پروتئین‌های وابسته به عملکرد سیناپسی (PSD95^۹، SYP^{۱۰} و GAP43^{۱۱}) توسط لاکتات منجر شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که لاکتات از طریق MCT2 تأثیرات تقویت‌کننده شناختی خود را اعمال می‌کند (۲۰). همچنین MCT4 به عنوان ناقل خروجی لاکتات، اغلب در آستروسیت‌ها و سلول‌های گلیکولیتیک مانند تارهای ماهیچه‌ای تندانبض بیان می‌شود. این پروتئین با دفع لاکتات و یون H⁺ از اسیدی شدن سلول جلوگیری می‌کند و در حفظ تعادل

اسید-باز و عملکرد سوخت‌وسازی سلول نقش دارد. MCT4 بخشی از دستگاه همکاری سوخت‌وساز، در شاتل لاکتات بین سلول‌های دستگاه عصبی است. به‌ویژه، لاکتاتی که از طریق MCT4 از سلول‌های تولیدکننده خارج می‌شود، می‌تواند توسط سلول‌های اکسایشی هم‌جوار جذب شده و به‌عنوان منبع انرژی استفاده شود. افزون بر این، MCT4 در حفظ PH سلولی نقش حیاتی ایفا می‌کند، زیرا با دفع لاکتات همراه با یون H^+ از اسیدی شدن محیط سلولی جلوگیری می‌کند (۱۸، ۱۹). کاهش بیان MCT4 در قشر حرکتی به عملکرد و یادگیری بدتر هنگام کار، کاهش چگالی خارهای دندریک و کاهش بیان پروتئین‌های وابسته به پلاستیسیته منجر می‌شود (۲۱). افزون بر این، مهار تولید لاکتات توسط گلیکولیز آستروسیتیک و اختلال در عملکرد MCT4 در انتقال آن از آستروسیت‌ها به نورون‌ها می‌تواند فرایندهای حافظه را در جوندگان تضعیف کند (۲۲). طی فرایند پیری در مغز، شاید به‌سبب تغییرات در دستگاه ANLS عملکرد LTP^{11} (تقویت بلندمدت) که یک فرایند پلاستیسیته سیناپسی است کاهش یابد و بر توانایی مغز برای یادگیری و حافظه اثر بگذارد. بنابراین گمان می‌رود MCT2 و MCT4 در فرایند یادگیری و حافظه نقش مکمل دارند که فراتر از نقش صرف در سوخت‌وساز انرژی است (۲۳، ۲۴).

یکی از عوامل کاهش‌دهنده آثار فرایند پیری بر مغز فعالیت ورزشی است. در این میان، تمرین با شدت بالا (HIIT)، نقش مهمی در کاهش تأثیرات منفی پیری بر مغز ایفا می‌کنند به‌طوری‌که این تمرین نورون‌ها در مناطق مختلف مغز به‌ویژه هیپوکمپ، فعال کرده، سبب افزایش نورون‌زایی، تقویت پلاستیسیته عصبی و بهبود عملکرد شناختی می‌شوند و به‌عنوان عامل محافظ در برابر تخریب عصبی عمل می‌کنند (۲۵، ۲۶). به‌تازگی انجام تمرین با شدت بالا برای سالمندان مورد توجه

قرار گرفته است، زیرا لاکتات تولیدشده در اثر انجام این تمرین و تأثیر آن بر عملکردهای مغزی بسیار شایان توجه است. در طول تمرین با شدت بالا، احتمال انباشت 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، تأثیرات نوروتروفیک و سوخت‌وساز مختلفی اعمال کند. اتصال لاکتات به $^{13}HCAR1$ در نورون‌ها آنزیم آدنیلات سیکلاز را مهار و در نتیجه سبب کاهش سطح $cAMP^{14}$ می‌شود که به کاهش بیان BDNF و تنظیم جریان خون و عملکرد سیناپسی منجر می‌شود. لاکتات می‌تواند از طریق فعال‌سازی $SIRT1^{15}$ ، مسیر $PGC1\alpha^{16}/BDNF$ را القا کند. لاکتات سبب افزایش NADH داخل سلولی شده و به افزایش سطح کلسیم و بیان ژن BDNF منجر می‌شود. BDNF آزادشده می‌تواند از طریق سازوکارهای مختلف نوروپلاستیسیته مانند نورژنز، سیناپتوژنز، 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 وابسته به شناخت مغز پس از یک جلسه تمرین حاد افزایش می‌یابد. همچنین دو ساعت دویدن با شدت متوسط روی نوار گردان می‌تواند به‌طور شایان 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). بر اساس نتایج پژوهش‌ها تأثیرات تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در مقایسه با سایر روش‌های تمرینی، به‌مراتب بر روی سطح MCT معنادارتر است.

در این زمینه احمدی و همکاران به مقایسه تأثیرات دو روش MICT و HIIT بر بیان ژن‌های MCT1، MCT4، $PGC-1\alpha$ و $HIF-1\alpha$ در ماهیچه‌های اسکلتی سولئوس (نعلی) موش‌های صحرایی پرداختند و دریافتند که اگرچه هر دو روش تمرینی به افزایش معنادار سطح MCT1 و MCT4 منجر می‌شود، ولی تأثیرات HIIT به مراتب بیشتر از سایر روش‌های تمرینی است (۳۱). در پژوهشی نیز مشاهده شد که در مقایسه بین تمرین با شدت‌های مختلف در موش‌های جوان (کم، متوسط و شدید)، تنها ورزش با شدت بالا به افزایش بیان ژن‌های MCT1، MCT2 و BDNF در هیپوکمپ منجر شد (۳۲). همچنین با بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به مدت شش هفته به طور چشمگیری سطوح لاکتات خون و هیپوکمپ را در موش‌های جوان افزایش داد و سطوح ATP هیپوکمپ، بیان MCT1/4 و BDNF را ارتقا بخشید (۳۳). با توجه به ازدیاد جمعیت سالمندان و مشکلاتی که روند پیری در حافظه، یادگیری، نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی دستگاه عصبی مرکزی سالمندان ایجاد می‌کند، همچنین توانی که تمرین HIIT، به واسطه تغییر سطوح لاکتات بدن، بر سطوح MCTها و BDNF در هیپوکمپ دارد، هدف این پژوهش بررسی تأثیر تمرین HIIT و فراورده آن لاکتات به عنوان یک راهبرد غیردارویی و درمانی، بر سطوح BDNF و ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 شاتل ANLS در موش‌های جوان بالغ و القای سالمندی است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع کاربردی و به روش تجربی است که نمونه‌گیری آن به صورت تصادفی ساده انجام شده است. در این پژوهش ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی سه ماه و دامنه وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم از دانشکده دامپزشکی

دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری شدند و در خانه حیوانات این دانشکده با دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و تهویه مناسب و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲-۱۲ در قفس‌های ویژه جوندگان از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. موش‌ها به صورت آزادانه به آب و غذا (پلت ویژه جوندگان-پارس، تهران)، دسترسی داشتند و به صورت تصادفی در چهار گروه ده‌تایی کنترل جوان بالغ، کنترل القای سالمندی، جوان بالغ به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا و القای سالمندی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا تقسیم شدند.

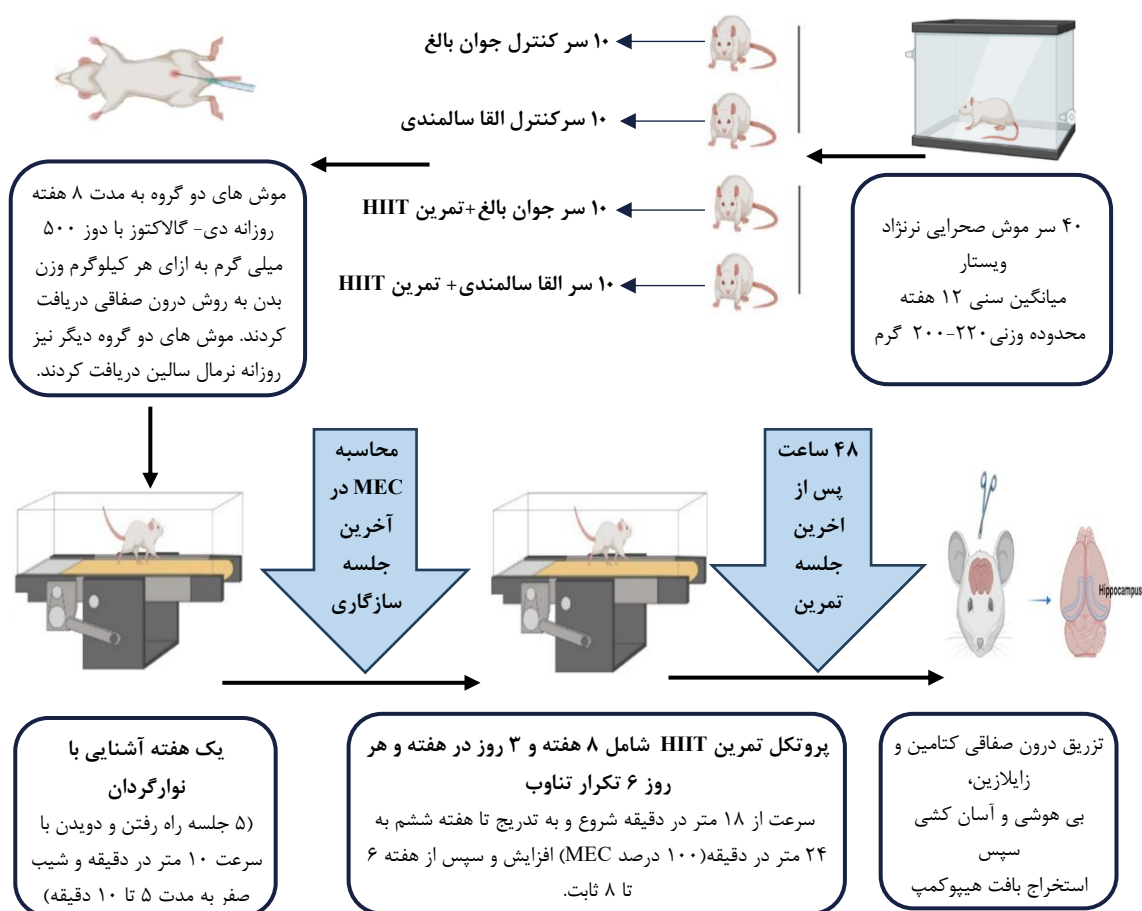
روش اجرای پژوهش: به منظور القای پیری، به موش‌های دو گروه به مدت هشت هفته دی-گالاکتوز (از شرکت سیگما آلد ریچ ساخت آلمان) با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روزانه و به روش درون‌صفافی تزریق شد و موش‌های دو گروه دیگر نیز روزانه نرمال سالین دریافت می‌کردند (۳۴).

روش تمرین: ابتدا همه حیوانات با نحوه فعالیت روی نوار گردان به مدت یک هفته آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل پنج جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت پنج تا ۱۰ دقیقه اجرا می‌شد. پس از آخرین جلسه سازگاری، هر موش روی نوار گردان قرار گرفت تا با بیشینه سرعت تا نقطه خستگی به دویدن ادامه دهد. پس از ثبت بیشینه سرعت هنگام خستگی برای هر موش، میانگین سرعت حرکت موش‌ها محاسبه شد (۳۵). پس از دوره سازگاری، یک آزمون ظرفیت تمرینی بیشینه (MEC^{۲۰}) انجام شد. حیوانات با سرعت شش متر در دقیقه با شیب ۲۵ درصد و به مدت پنج دقیقه تمرین داده شدند و سرعت هر دو دقیقه ۰/۵ متر در دقیقه افزایش یافت تا سرعتی که دیگر حیوانات قادر به تمرین بیشتر نبودند و بیشینه سرعت آن‌ها به دست آمد. برای تعیین خستگی، آزمون زمانی متوقف شد که حیوان

بررسی و در صورت نیاز بازنگری می‌شد. سرعت از ۱۸ متر در دقیقه شروع می‌شد و به تدریج تا هفته ششم به ۲۴ متر در دقیقه افزایش می‌یافت و سپس از هفته ششم تا هشتم ثابت می‌ماند. این روش به شکلی طراحی شده است که شدت تمرین به تدریج افزایش یابد تا به حیوانات اجازه دهد تطابق فیزیولوژیکی بیشتری با تمرین پیدا کنند (۳۸). جدول ۱ روش تمرین این پژوهش را گزارش نشان می‌دهد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی همه موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، بی‌هوش و با رعایت روش‌های اخلاقی، آسان‌کشی شدند. سپس بافت هیپوکمپ از مغز موش‌ها خارج شد.

دیگر قادر به ادامه دویدن با افزایش سرعت نوار گردان نبود و زمان زیادی را روی شوکرهای (تکان‌دهنده) انتهای نوار گردان که محرکی برای دویدن هستند، می‌ماند. بر پایه این یافته‌ها و سرعت در حالت بیشینه توان تمرینی (MEC)، تمرین HIIT طراحی و اجرا شد (۳۶، ۳۷). شکل ۱ نگاره‌ای از روش اجرای این پژوهش را نشان می‌دهد.

روش تمرین HIIT شامل هشت هفته و سه روز در هفته و هر روز شش تکرار تناوب بود. مراحل شامل پنج دقیقه آماده‌سازی با ۴۰ درصد بیشینه توان تمرینی (MEC)، چهار دقیقه تمرین با شدت بالا و برابر ۸۵-۹۵ درصد بیشینه توان تمرینی، و سه دقیقه بازیابی با شدت ۴۰-۵۰ درصد بیشینه توان تمرینی بود. هر دو هفته یکبار برنامه تمرینی بر اساس محاسبه مجدد MEC



شکل ۱. طرح شماتیک روش اجرای پژوهش

روش‌های آزمایشگاهی: به‌منظور 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 به‌ترتیب شامل تهیه بافر لیزکننده بافت، تهیه بافت هموژن (با دستگاه Speed Mill Plus - آلمان)، اندازه‌گیری غلظت پروتئین‌ها به روش برادفورد، تهیه غلظت‌های مختلف BSA برای کشیدن منحنی استاندارد، محاسبه غلظت پروتئین‌ها از منحنی استاندارد، الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید با SDS (آکریل‌آمید ۳۰ درصد، ژل متراکم‌کننده، ژل جداکننده، ۱۰٪ SDS، آمونیوم پرسولفات ۱/۵ درصد، بافر نمونه 2X)، بلاتینگ (اسفنج، کاغذ واتمن، غشای PVDF 0.45 میکرومتر، ژل) و

مرحله انتقال از ژل به کاغذ، مرحله بلاکینگ، انکوباسیون با آنتی‌بادی اولیه MCT2 (D-) MCT2 (sc-) MCT4 (D-1): sc-) MCT4 (5) و (376140 با رقت ۱:۵۰۰ در بافر PBS، انکوباسیون با آنتی‌بادی 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 بررسی باندها در دستگاه Imaging ChemiDoc FUSIONFX (Vilber، آمریکا) و با نرم‌افزار FUSIONFX و کمی‌سازی باندها با مقایسه چگالی پروتئین هدف نسبت به کالبراتور (GAPDH) بود. برای سنجش مقادیر BDNF از کیت الایزا Sunlong Medical Rat BDNF ELISA Kit استفاده شد.

جدول ۱. روش تمرین HIIT

هفته	روزهای تمرین	تعداد تناوب در هر روز	زمان آماده‌سازی 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

تحلیل آماری: به‌منظور بررسی وضعیت هنجار داده‌ها

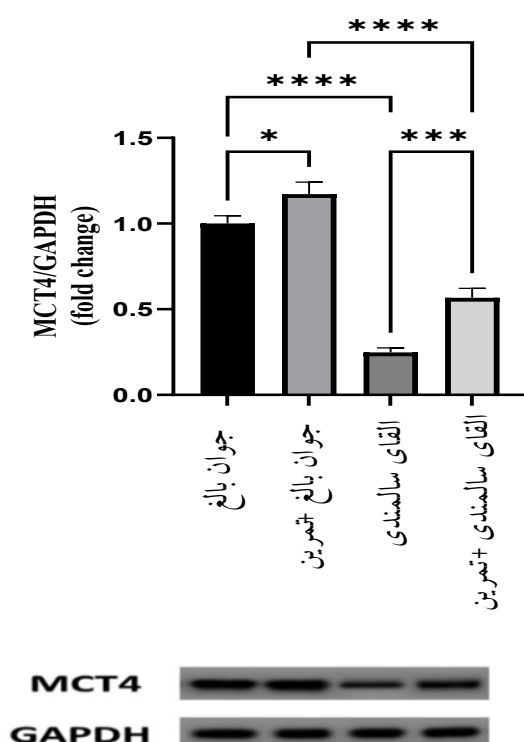
از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. برای بررسی تغییرات مقدار MCT2 و MCT4 و BDNF در گروه‌های مختلف از آزمون آنوای یک‌راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. معناداری در سطح $P \leq 0.05$ بود. تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از پژوهش با استفاده از

نرم‌افزار (۱۰.۰.۰) GraphPad Prism و spss نسخه ۲۶ انجام شد.

نتایج

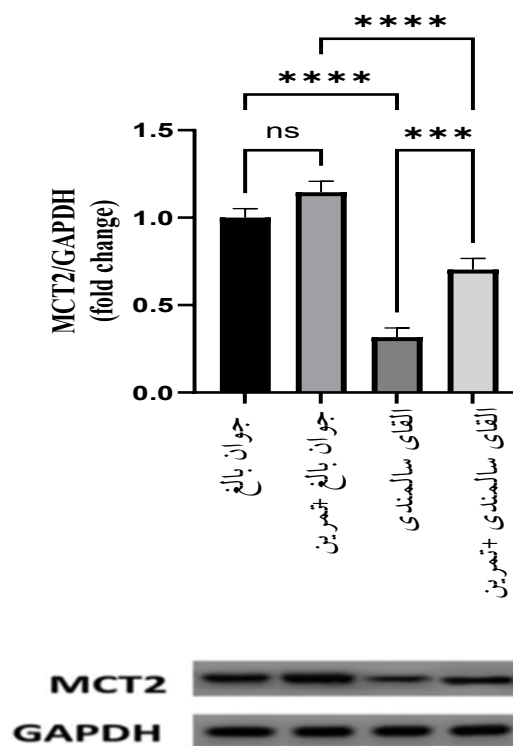
با توجه به گزارش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر مقدار پروتئین

شدت بالا بر مقدار پروتئین MCT4 در هیپوکمپ موش‌های نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القاشده با ماده‌ی دی‌گالاکتوز تفاوت معناداری را نشان می‌دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت‌ها بین گروه‌ها در MCT4 از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در شکل ۳ دیده می‌شود. سطح MCT4 در هیپوکمپ موش‌های صحرایی جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش‌های صحرایی جوان بالغ به‌طور معناداری افزایش داشته است ($P < 0/01$). سطح MCT4 در هیپوکمپ موش‌هایی که به القای سالمندی دچار شدند نسبت به موش‌های جوان بالغ به‌طور معناداری کاهش داشته است ($P < 0/0001$). همان‌طور که دیده می‌شود سطح MCT4 در هیپوکمپ موش‌های القای سالمندی با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش‌های که تنها به القای سالمندی دچار شدند، افزایش معناداری داشته است ($P < 0/001$).



شکل ۳. تغییرات پروتئین MCT4 در گروه‌های مختلف

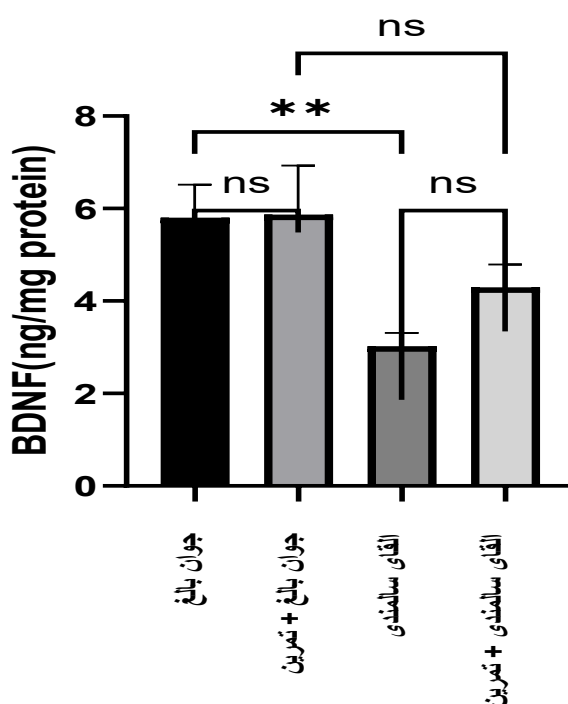
MCT2 در هیپوکمپ موش‌های نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القاشده با دی‌گالاکتوز تفاوت معناداری را نشان می‌دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت‌ها بین گروه‌ها در پارامتر MCT2 از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در شکل ۲ دیده می‌شود. سطح MCT2 در بافت هیپوکمپ موش‌های جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش‌های صحرایی جوان بالغ تفاوت معناداری نداشته است. سطح MCT2 در بافت هیپوکمپ موش‌های که به القای سالمندی دچار شدند، نسبت به موش‌های جوان به‌طور معناداری کاهش داشته است ($P < 0/0001$). همان‌طور که مشاهده می‌شود سطح MCT2 در بافت هیپوکمپ موش‌های القای سالمندی با هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش‌های که تنها به القای سالمندی دچار شدند، افزایش معناداری داشته است ($P < 0/001$). همچنین با توجه به گزارش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با



شکل ۲. تغییرات پروتئین MCT2 در گروه‌های مختلف

موش‌ها سبب کاهش معنادار سطح BDNF در مقایسه با گروه جوان بالغ شد ($P < 0.01$)، اما در گروه موش‌های القای سالمندی که تحت تمرین قرار گرفتند، سطح BDNF نسبت به گروه القای سالمندی بدون تمرین به‌طور چشمگیری افزایش یافت، که نشان‌دهنده اثر جبرانی تمرین بر کاهش BDNF ناشی از سالمندی است، اما با این همه، این افزایش از لحاظ آماری معنادار نیست. شکل‌های ۲، ۳ و ۴ تغییرات سطوح MCT2، MCT4 و BDNF را در اثر تمرین HIIT در موش‌های صحرایی جوان بالغ و القای سالمندی نشان می‌دهند. تفاوت معنادار هر گروه نسبت به سایر گروه‌ها در سطح $P \leq 0.05$ است.

همچنین با توجه به گزارش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه، هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر مقدار پروتئین BDNF در هیپوکمپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به سالمندی القاشده با دی‌گالاکتوز علی‌رغم تأثیرگذاری تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد. برای یافتن جایگاه تفاوت‌ها بین گروه‌ها در BDNF از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در شکل ۴ دیده می‌شود. سطح BDNF در بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی جوان بالغ تحت هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه جوان بالغ بدون تمرین تفاوت معناداری نشان نداد. در مقابل، سالمندی القاشده به



شکل ۴. تغییرات پروتئین BDNF در گروه‌های مختلف

(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

بحث و نتیجه‌گیری

درباره تغییرات بیان MCT2، نبود تفاوت معنادار بین گروه‌های جوان بالغ و جوان بالغ که تمرین HIIT داشته‌اند، نشان داد که تمرین در جوانان بالغ تأثیر معناداری بر بیان MCT2 ندارد. گروه القای سالمندی

نرسیدند. گمان می‌رود تمرین HIIT در جوانان بالغ تأثیر چندانی بر انتقال‌دهنده‌های لاکتات نداشته است. نتایج این پژوهش نشان داد القای سالمندی تأثیر چشمگیری بر کاهش گیرنده‌های لاکتات دارد. گمان می‌رود تمرین HIIT در گروه موش‌های صحرایی جوان بالغ تأثیر معناداری بر بیان MCT2 نداشته، هرچند تمرین HIIT سطوح آن را مقداری بالا برد، ولی این تغییرات از دید آماری معنادار نبود. همچنین تمرین HIIT در موش‌های القای سالمندی سبب افزایش معنادار بیان MCT2 شد، به‌نظر می‌رسد تمرین HIIT در افراد سالمند نسبت به افراد جوان تأثیر قوی‌تری بر بیان گیرنده‌های MCT2 دارد، که نشان می‌دهد تمرین می‌تواند آثار منفی سالمندی بر بیان این پروتئین را تا اندازه‌ای جبران کند. بررسی تغییرات بیان MCT4 نشان داد، گروه جوان بالغ که تمرین HIIT داشته‌اند نسبت به گروه جوان بالغ کنترل افزایش معناداری در این گیرنده نشان دادند، گروه القای سالمندی (بدون تمرین) با کمترین مقدار MCT4 نشان داد که افزایش سن سبب کاهش بیان MCT4 می‌شود؛ همچنین تمرین HIIT در گروه القای سالمندی سبب افزایش معناداری در بیان MCT4 شد و این افزایش نسبت به گروه جوان تمرین بیشتر بود؛ ولی میزان پایه آن هنوز پایین‌تر از سطوح آن در موش‌های جوان بود. این یافته‌ها بیانگر آن است که تمرین می‌تواند کاهش بیان MCT4 ناشی از سالمندی را تا حد زیادی جبران کند و تأثیر ورزش در افراد سالمند بر تغییرات این گیرنده قوی‌تر است. همچنین بررسی تغییرات مقادیر BDNF نشان داد که گروه جوان بالغ که تمرین HIIT داشته‌اند نسبت به گروه جوان بالغ کنترل تفاوت معناداری در سطح این پروتئین نشان ندادند، که بیانگر ثبات طبیعی BDNF در موش‌های صحرایی جوان است. گروه القای سالمندی (بدون تمرین) کمترین مقدار BDNF را

نشان داد که حاکی از آن است که افزایش سن سبب کاهش معنادار بیان BDNF می‌شود. همچنین تمرین HIIT در گروه القای سالمندی سبب افزایش چشمگیری در سطح BDNF شد، اما این افزایش از دید آماری معنادار نبود و مقدار آن هنوز پایین‌تر از سطوح BDNF در موش‌های صحرایی جوان بالغ بود. این یافته‌ها بیانگر آن است که تمرین می‌تواند کاهش بیان BDNF ناشی از سالمندی را تا اندازه‌ای جبران کند، اما تأثیر تمرین بر تغییرات این پروتئین در افراد سالمند به‌طور کامل به سطح پایه موش‌های صحرایی جوان نمی‌رسد. با این همه، تأثیر تمرین در جبران کاهش BDNF در موش‌های سالمند نسبت به موش‌های صحرایی جوان برجسته‌تر گمان می‌رود. تحقیق حاضر نشان داد که تمرین HIIT قادر است بیان ناقلان لاکتات MCT2 و MCT4 را در هیپوکمپ افزایش دهد. در سالمندی، نوروهای هیپوکمپ به‌دلیل کاهش تعداد سیناپس‌ها و پلاستیسیته عصبی به منابع انرژی جایگزین مانند لاکتات وابستگی بیشتری پیدا می‌کنند. این وابستگی با کاهش معنادار سطوح ناقل‌های لاکتات MCT2 و MCT4 در هیپوکمپ همراه است که ناشی از فشار اکسایشی، کاهش سوخت‌وساز گلوکز و اختلال در شاتل لاکتات آستروسیت-نورون است. در مقابل، موش‌های صحرایی جوان به‌دلیل سطوح پایه‌ای بالای MCT2 و MCT4 توان کمتری برای افزایش این ناقل‌ها نشان می‌دهند. تمرین تناوبی با شدت بالا با افزایش تولید لاکتات در ماهیچه‌های و انتقال آن به مغز از طریق سد خونی-مغزی، تقاضا برای MCT2 جهت جذب لاکتات توسط نورون‌ها و MCT4 برای تنظیم سوخت‌وساز آستروسیتی را در هیپوکمپ سالمندان به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. این موضوع با یافته‌های پژوهش‌های پیشین که نشان داده‌اند تمرین می‌تواند از طریق تنظیم سوخت‌وساز لاکتات سبب افزایش

ناقلین مونوکربوکسیلات شود، همخوانی دارد (۲۶)، ۳۰، ۳۲). افزایش بیان MCT2 در نورون‌ها به بهبود استفاده از لاکتات به عنوان یک منبع انرژی کمک می‌کند و می‌تواند عملکرد سیناپسی را تقویت کند، درحالی‌که افزایش بیان MCT4 در آستروسیت‌ها به تسهیل خروج لاکتات و تنظیم تعادل سوخت‌وسازی در مغز کمک می‌کند. افزون بر این، نتایج این پژوهش نشان داد که تمرین HIIT تأثیر قوی‌تری بر سالمندان دارد که می‌تواند ناشی از حساسیت بیشتر مغز سالمندان به تغییرات سوخت‌وسازی باشد. این یافته‌ها با پژوهش‌های پیشین که نشان داده‌اند تمرین با شدت بالا به طور مؤثرتری بر بیان BDNF، MCTها و بهبود عملکرد شناختی تأثیر می‌گذارد، همسوست (۲۹، ۳۱، ۳۳). از دید سازوکاری، افزایش لاکتات ناشی از HIIT می‌تواند از طریق تنظیم MCTها و افزایش بیان BDNF، به بهبود انعطاف‌پذیری سیناپسی و عملکرد شناختی کمک کند. نتایج پژوهش‌های بنیتز و همکاران (۲۰۲۴) که یک مرور نظام‌مند بود، نشان داد که تمرین محرک قوی برای افزایش مقدار پروتئین MCT1 در انسان است، صرف‌نظر از اینکه تمرین به صورت یک جلسه منفرد یا یک برنامه تمرینی انجام شود. افزون بر این، سطح پروتئین MCT4 نیز پس از یک برنامه تمرینی افزایش می‌یابد، اگرچه میزان پاسخ‌دهی آن نسبت به MCT1 کمتر است. این افزایش در هر دو انتقال‌دهنده، صرف‌نظر از شدت تمرین در ماهیچه‌های انسان دیده می‌شود، اما حساسیت MCT1 بیشتر از MCT4 است (۳۹). این یافته‌ها تأییدکننده پژوهش احمدی و همکاران (۲۰۲۱) است که افزایش معناداری را در MCT1 و MCT4 ماهیچه‌ها پس از تمرین HIIT و MICT گزارش کردند، اما اثر HIIT را بسیار قوی‌تر از MICT دانستند. بنابراین، یافته‌های قوی وجود دارد که HIIT تأثیر بیشتری بر افزایش بیان این انتقال‌دهنده‌ها دارد

(۳۱). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تأثیر ورزش بر بیان MCT2 در مغز پیچیده‌تر از ماهیچه است و به متغیرهایی مانند نوع تمرین، مدت زمان مداخله و ناحیه مغزی وابسته است. پژوهش‌های نشان می‌دهند که لاکتات تولیدشده توسط آستروسیت‌ها در مغز از طریق MCT2 به نورون‌ها منتقل می‌شود و به عنوان سوخت عمل می‌کند که می‌تواند از این طریق سبب بهبود حافظه و عملکرد شناختی شود. تحقیق پارک و همکاران (۲۰۲۱) نشان می‌دهد افزایش لاکتات خون آزادشده از ماهیچه‌های اسکلتی شاید از طریق افزایش بیان MCTها در هیپوکمپ، موجب افزایش بیان BDNF شود، به‌ویژه در ورزش‌های کوتاه‌مدت با شدت بالا. بنابراین، یک جلسه ورزش فراتر از آستانه لاکتات می‌تواند راهبرد مؤثری برای سازگاری‌های شناختی ناشی از ورزش در هیپوکمپ باشد (۳۲). تحقیق خسروی و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کرد که تمرین HIIT سبب افزایش معنادار MCT2 در هیپوکمپ شد، که به بهبود سوخت‌وساز لاکتات و عملکرد شناختی وابسته است (۴۰). این نتایج با نتیجه پژوهش اسکاریوت و همکاران (۲۰۲۲) که روی موش‌هایی با سطح فعالیت بدنی متفاوت انجام شده بود و افزایش MCT2 و MCT4 را در هیپوتالاموس موش‌های تمرین کرده گزارش کرد، همسوست. در این پژوهش نشان داده شد تمرین هوازی، به‌ویژه در شرایط زندگی فعال‌تر، می‌تواند تنظیم MCTs را در هیپوتالاموس و ماهیچه‌ها بهبود بخشد. افزون بر این، افزایش ظرفیت هوازی می‌تواند تأثیر مثبتی بر بیان MCT2 در هیپوتالاموس داشته باشد، که شاید به بهبود سوخت‌وساز و عملکرد مغزی وابسته 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 هیپوکمپ می‌شود (۳۲). پژوهش 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 شاید ناشی از تفاوت در مدت زمان روش تمرین چهار هفته در مقایسه با هشت هفته در پژوهش‌های دیگر، محل نمونه‌برداری شامل قشر مغز و جسم مخطط به جای هیپوکمپ و شرایط بیماری بود که از موش‌های الگوی 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 را تسهیل کند. این اثر به افزایش بیان MCT2 در هیپوکمپ نسبت داده شد. لاکتات از طریق MCT2 می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند و وارد مناطق مختلف مغز، از جمله هیپوکمپ شود. مشخص شده است که لاکتات از عوامل افزایش‌دهنده بیان SIRT1 است و نسبت NAD/NADH را به‌طور چشمگیری تغییر می‌دهد، که این امر به افزایش بیان SIRT1 در مغز منجر می‌شود و در نتیجه از طریق تقویت مسیر پیام‌رسانی Lactate-SIRT1-FOXO3^{۲۱}-PINK1^{۲۲} شاید خطر اختلالات حافظه و زوال شناختی را کاهش دهد (۴۰). همچنین مسیر پیام‌رسانی PGC-1 α و بیوزنز میتوکندریایی که توسط پارک و همکاران (۲۰۲۱) مطرح شد، می‌تواند افزایش بیان این انتقال‌دهنده‌ها را توضیح دهد. یک جلسه تمرین شدید سبب افزایش بیان ژن PGC-1 α و تعداد DNA میتوکندریایی در هیپوکمپ 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 α و تعداد DNA میتوکندریایی متوقف شد. همچنین تمرین شدید موجب افزایش ناقل‌های لاکتات MCT1

و MCT2 و پروتئین BDNF شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش لاکتات پس از تمرین شدید و ناقل‌های لاکتات می‌تواند نقش مهمی در بهبود عملکرد مغز و میتوکندری‌ها داشته باشد و راهکار مؤثری برای ارتقای سلامت مغزی باشد. اندازه‌گیری ناقل‌های لاکتات مانند MCT2 ضروری است، زیرا سرکوب MCT2 می‌تواند سبب کاهش سطح لاکتات در هیپوکمپ شود که این موضوع بر اهمیت درک دینامیک ناقل‌ها در تنظیم دسترسی لاکتات و تأثیرات بالقوه آن بر عملکرد مغزی تأکید دارد (۳۲).

نتایج این پژوهش نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالمند تأثیر معناداری نداشته است، اگرچه سطح BDNF در گروه القای سالمندی + تمرین نسبت به گروه القای سالمندی بدون تمرین افزایش چشمگیری داشت، اما این افزایش از دید آماری معنادار 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 فشار اکسایشی، اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیکی باشد، عواملی که به کاهش پلاستیسیته سیناپسی و افت عملکردهای شناختی و حافظه منجر می‌شوند (۴۰). با این همه، برخلاف بسیاری از پژوهش‌ها که افزایش معنادار سطح BDNF مغزی را پس از تمرین ورزشی گزارش کرده‌اند، نتایج تحقیق حاضر آن را تأیید نکرد. نتایج برخی پژوهش‌ها با یافته‌های ما همخوانی دارد. برای نمونه لای و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تمرین ورزشی با شدت بالا اگرچه نوروپلاستیسیته و VEGF^{۲۳} را در هیپوکامپ موش‌های پیر افزایش می‌دهد، اما تأثیر چشمگیری بر سطح BDNF مغزی ندارد (۴۳). همچنین لی و همکاران (۲۰۲۲) کاهش معنادار سطح BDNF را پس از HIIT گزارش کردند،

درحالی که سطح VEGF افزایش معناداری داشت (۴۴). افزون بر این، ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) دریافتند که پس از هفت هفته HIIT، سطح فسفریلاسیون پروتئین CREB^{۲۴} و بیان پروتئین BDNF کاهش یافت و HIIT تأثیرات منفی بر پلاستیسیته هیپوکمپ موش‌های میانسال داشت، از جمله کاهش بیان p-CREB و BDNF، تأثیر پیچیده بر زنجیره تنفسی میتوکندریایی و احتمالاً مهار میتوفاژی در هیپوکمپ (۴۵). در مقابل، پژوهش‌های بسیاری تأثیرات مثبت HIIT بر BDNF را تأیید کرده‌اند. پارک و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که HIIT مسیر پیام‌رسانی BDNF (PGC-1 α ، SIRT1 و BDNF) را در مغز موش‌های سالمند افزایش می‌دهد و بیان کردند که HIIT طولانی‌مدت و درمان با لاکتات می‌تواند برای بیماری‌های نورودژنراتیو مفید باشد (۳۲). فراتحلیلی میلنیزسکی و همکاران (۲۰۲۴) نیز گزارش داد که بیشتر پژوهش‌ها افزایش معنادار BDNF را پس از HIIT نشان داده‌اند، که توان این تمرین را برای بهبود انعطاف‌پذیری عصبی و عملکرد شناختی تأیید می‌کند، هرچند تفاوت‌هایی در پاسخ BDNF بسته به روش‌های HIIT و ویژگی‌های افراد دیده شد (۴۶). دلیما و همکاران (۲۰۲۲) نیز گزارش کردند که هشت 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 PGC-1 α mRNA 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⁺، مسیر Erk1/2^{۲۵} را تقویت کرده و بیان PGC-1 α و BDNF را القا می‌کند (۴۸). این سازوکار با نقش میوکین‌هایی مانند آیریزین، که توسط تمرین آزاد می‌شود و بیان PGC-1 α و BDNF

را القا می‌کند، تکمیل می‌شود (۳۲). فریتاس و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که شش هفته HIIT دفاع ضد اکسایشی را افزایش داده، فشار اکسایشی و التهاب هیپوکامپی را کاهش داد و سطح BDNF را بالا برد (۴۹). پژوهش‌های فراوان دیگری نیز تأثیرات مثبت HIIT بر افزایش BDNF در سالمندان را تأیید کردند (۵۰-۵۲). تمرین تأثیرات شایان توجهی بر سطوح BDNF در موش‌های صحرایی جوان و پیر دارد. گفتنی است که آثار ورزش بر سطح BDNF در موش‌های پیر برجسته‌تر گمان می‌رود. موش‌های پیر غیرفعال سطح BDNF کمتری در قلب، کبد و پلاسما نسبت به موش‌های صحرایی جوان تمرین‌کرده و موش‌های پیر تمرین‌کرده نشان دادند. ورزش منظم توانست کاهش BDNF ناشی از پیری را در این بافت‌ها بهبود بخشد (۵۳). این مسئله نشان می‌دهد که ورزش شاید تأثیر شایان توجه‌تری بر سطح BDNF در حیوانات پیر داشته باشد و به‌عنوان راهی برای مقابله با کاهش تولید BDNF وابسته به پیری عمل کند. در نتیجه، اگرچه ورزش سطح BDNF را در هر دو گروه موش‌های صحرایی جوان و پیر افزایش می‌دهد، این اثر در حیوانات پیر برجسته‌تر است. این موضوع توان ورزش را به‌عنوان یک مداخله برای کاهش افت سطح BDNF وابسته به پیری و بهبود عملکردهای شناختی وابسته نشان می‌دهد. با این همه، پژوهش‌های بیشتری برای درک کامل سازوکارهای پشت این تفاوت‌های وابسته به سن و پیامدهای آن‌ها برای سلامت مغز و شناخت مورد نیاز است. روی‌هم‌رفته، یافته‌های این پژوهش نشان داد که مقادیر MCT2، MCT4 و BDNF تحت تأثیر افزایش سن کاهش می‌یابد، اما تمرین ورزشی، به‌ویژه HIIT، می‌تواند این کاهش را تا اندازه‌ای جبران کند. HIIT مداخله مؤثری برای افزایش بیان MCT2، MCT4 و BDNF در سالمندان است، اما تأثیر آن در جوانان بالغ

پی‌نوشت‌ها

- ¹ Brain-derived neurotrophic factor
- ² Tropomyosin receptor kinase B
- ³ Acetylcholine
- ⁴ Acetylcholinesterase
- ⁵ Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle
- ⁶ Monocarboxylate Transporters
- ⁷ Activity-regulated cytoskeleton-associated protein
- ⁸ Early growth response 1
- ⁹ Post-Synaptic Density Protein 95
- ¹⁰ Synaptophysin
- ¹¹ Growth-Associated Protein 43
- ¹² Long-Term Potentiation
- ¹³ Hydroxycarboxylic Acid Receptor 1
- ¹⁴ Cyclic Adenosine Monophosphate
- ¹⁵ Sirtuin 1
- ¹⁶ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha
- ¹⁷ Fibronectin Type III Domain Containing 5
- ¹⁸ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
- ¹⁹ Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha
- ²⁰ Maximum exercise capacity
- ²¹ Forkhead box O3
- ²² PTEN-induced putative kinase 1
- ²³ Vascular Endothelial Growth Factor
- ²⁴ AMP Response Element-Binding Protein
- ²⁵ Extracellular signal-Regulated Kinases 1 and 2

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.

کمتر دیده می‌شود. همچنین تمرین HIIT می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر در بهبود عملکرد شناختی سالمندان از طریق تنظیم سوخت‌وساز لاکتات و سازگاری‌های مغزی وابسته به سالمندی در هیپوکمپ استفاده شود. با توجه به افزایش جمعیت سالمندان و مشکلات وابسته به کاهش شناختی، یافته‌های این پژوهش بر اهمیت ورزش با شدت بالا در حفظ عملکرد مغزی در دوران سالمندی تأکید دارند. پژوهش‌های آینده می‌توانند به بررسی تأثیرات طولانی‌مدت تر HIIT بر سایر مسیرهای سوخت‌وسازی و مولکولی در مغز بپردازند و نقش بالقوه این تمرین در پیشگیری از بیماری‌های عصبی وابسته به پیری را بررسی کنند.

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 نویسنده‌های سوم و چهارم به‌عنوان استادان مشاور مشارکت و همکاری داشته‌اند.

تضاد منافع

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

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 AlCl₃-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, Ghaeni S, Baazm M. The effects of different training modalities on monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and PGC-1 α 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 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;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.