

Research Paper

Effects of Endurance Training and High-Intensity Interval Training on Hippocampal BDNF and TrkB Gene and Protein Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Maryam Heydari^{*1} , Sayyed Mohammad Marandi¹ , Zeinab Rezaee¹ , Hojatallah Alae² 

¹ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

² Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.



[10.22080/jaep.2026.31487.2250](https://doi.org/10.22080/jaep.2026.31487.2250)

Received:

March 27, 2026

Accepted:

May 30, 2026

Keywords:

Diabetes mellitus;
Hippocampus; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF);
Tropomyosin receptor kinase B (TrkB);
Endurance training;
High-intensity interval training (HIIT)

Abstract

Background and Objective: Diabetes mellitus is associated with neurodegenerative alterations in the hippocampus, including reduced neurotrophic factors and impaired synaptic plasticity. The present study aimed to compare the effects of endurance training and high-intensity interval training (HIIT) on the gene and protein expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin receptor kinase B (TrkB) in the hippocampus of diabetic male Wistar rats.

Materials and Methods: In this experimental study, forty male Wistar rats were randomly assigned to four groups: control, sedentary diabetic, diabetic + endurance training, and diabetic + HIIT. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (55 mg/kg). The exercise groups completed an eight-week intervention consisting of moderate-intensity endurance training or HIIT. At the end of the intervention, hippocampal tissues were collected. The mRNA expression of BDNF and TrkB was quantified using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), and the corresponding protein expression levels were evaluated by Western blot analysis.

Results: Diabetes significantly reduced the gene and protein expression of BDNF and TrkB in the hippocampus compared with the control group ($P \leq 0.05$). Both endurance training and high-intensity interval training (HIIT) significantly increased the mRNA expression of BDNF and TrkB compared with the sedentary diabetic group ($P \leq 0.05$), with HIIT producing a greater increase in BDNF mRNA expression. Although protein expression of BDNF and TrkB showed an upward trend following both exercise interventions, these increases did not reach statistical significance.

Conclusion: Both endurance training and HIIT significantly improved the gene expression of BDNF and TrkB in the hippocampus of diabetic rats. Among the two exercise modalities, HIIT produced a greater increase in BDNF gene expression, suggesting a stronger capacity to modulate hippocampal neurotrophic signaling. These findings indicate that exercise training, particularly HIIT, may represent a promising non-pharmacological strategy for improving the molecular status of the hippocampus in diabetes. However, further studies are needed to determine whether these molecular changes translate into enhanced neuroplasticity and improved cognitive function.

***Corresponding Author:** Maryam Heydari

Email: M.heydari2024@gmail.com

Extended abstract

1. Introduction

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder whose complications extend beyond peripheral tissues and profoundly affect the central nervous system, particularly the hippocampus. Chronic hyperglycemia, insulin resistance, oxidative stress, neuroinflammation, and the accumulation of advanced glycation end-products impair neurotrophic support, synaptic plasticity, and neuronal survival, thereby contributing to hippocampal dysfunction and diabetes-related cognitive impairment (1, 16, 17). Among neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its high-affinity receptor, tropomyosin receptor kinase B (TrkB), play pivotal roles in neuronal survival, synaptogenesis, long-term potentiation, neurogenesis, and memory formation (6, 10). Activation of BDNF/TrkB signaling triggers several intracellular pathways, including PI3K/Akt, Ras/MEK/MAPK/ERK, and PLC γ /DAG/IP3, which regulate neuronal survival, protein synthesis, calcium-dependent signaling, and synaptic remodeling (3, 15). Diabetes disrupts this signaling axis, leading to impaired hippocampal plasticity. Exercise training is widely recognized as an effective non-pharmacological intervention for improving both metabolic health and brain function. Endurance training primarily promotes sustained aerobic adaptations through improvements in cerebral blood flow, mitochondrial function, insulin sensitivity, and long-term neurotrophic responses. In contrast, high-intensity interval training (HIIT) elicits robust metabolic and endocrine responses, including increased lactate production, catecholamine release, activation of the

AMPK/PGC-1 α /FNDC5/irisin pathway, and CREB signaling, all of which may enhance BDNF expression and neuroplasticity (19, 23, 24). However, direct comparisons of the effects of endurance training and HIIT on hippocampal BDNF and TrkB gene and protein expression under diabetic conditions remain limited. Therefore, the present study compared the effects of eight weeks of endurance training and HIIT on hippocampal BDNF and TrkB mRNA and protein expression in streptozotocin-induced diabetic rats.

2. Methods

Forty male Wistar rats were randomly assigned to four groups: control (Ctrl), sedentary diabetic (Sedentary), diabetic + endurance training (Ex-Endurance), and diabetic + high-intensity interval training (Ex-HIIT). Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (55 mg/kg). Following confirmation of diabetes induction, the exercise groups completed an eight-week training program. The endurance training protocol consisted of moderate-intensity treadmill running, whereas the HIIT protocol comprised repeated bouts of high-intensity running interspersed with active recovery intervals. At the end of the intervention, hippocampal tissues were harvested for molecular analyses. The mRNA expression of BDNF and TrkB was quantified by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR), whereas the corresponding protein expression levels were determined by Western blot analysis.

3. Results

Sedentary diabetic rats exhibited significantly lower hippocampal BDNF and TrkB expression than the control group, demonstrating that diabetes impairs hippocampal neurotrophic signaling. Both

BDNF and TrkB were significantly reduced at the mRNA and protein levels. Endurance training and high-intensity interval training (HIIT) significantly increased the mRNA expression of both neurotrophic markers compared with the sedentary diabetic group, with HIIT producing a greater increase in BDNF mRNA expression. Protein expression of BDNF and TrkB also showed an increasing trend following both exercise interventions; however, these changes did not reach statistical significance.

4. Conclusion

The present study demonstrated that diabetes markedly downregulated hippocampal BDNF and TrkB gene and protein expression, indicating impaired hippocampal neurotrophic signaling. Eight weeks of endurance training and high-intensity interval training (HIIT) significantly improved the mRNA expression of both neurotrophic markers, whereas the corresponding protein expression showed an increasing trend without reaching statistical significance. Among the two exercise modalities, HIIT produced a greater increase in BDNF mRNA expression, suggesting a stronger modulatory effect on hippocampal

neurotrophic signaling. These findings indicate that structured exercise, particularly HIIT, may represent a promising non-pharmacological strategy for improving the molecular environment of the diabetic hippocampus. Nevertheless, further studies are required to determine whether these molecular adaptations translate into enhanced neuroplasticity and improved cognitive function.

Funding

There is no funding support.

Authors' contribution

Maryam Heidari conceived the study, collected the data, and prepared the original draft of the manuscript. Seyed Mohammad Marandi supervised and managed the research project. Zeynab Rezaei performed the data analysis. Hojjatollah Alaei contributed to the scientific review, critical revision, and final editing of the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript and accepted responsibility for its content.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

پژوهشی

اثر تمرین استقامتی و تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان ژن و پروتئین BDNF و TrkB هیپوکامپ در موش‌های صحرایی دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین

مریم حیدری^{*۱} ID، سید محمد مرندي^۲ ID، زینب رضایی^۳ ID، حجت الله علائی^۴ ID

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
^۲ استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
^۳ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
^۴ استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، اصفهان، ایران.

doi: 10.22080/jaep.2026.31487.2250

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس با ایجاد تغییرات نورودژنراتیو در هیپوکامپ، از جمله کاهش فاکتورهای نوروتروفیک و اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی، همراه است. هدف از این مطالعه، مقایسه اثرات تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان ژن و پروتئین فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و گیرنده تروپومیزین کیناز B (TrkB) در هیپوکامپ رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، دیابتی کم‌تحرک، دیابتی + تمرین استقامتی و دیابتی + تمرین تناوبی شدید (HIIT) تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القا شد. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته تحت پروتکل‌های تمرین استقامتی با شدت متوسط و HIIT قرار گرفتند. در پایان دوره، بافت هیپوکامپ استخراج شد. بیان ژن‌های BDNF و TrkB با استفاده از روش Real-time PCR و بیان پروتئین‌های متناظر با روش وسترن بلات ارزیابی شد.

یافته‌ها: دیابت موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن و پروتئین BDNF و TrkB در هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل شد ($P \leq 0/05$). هر دو نوع تمرین استقامتی و HIIT بیان ژن‌های BDNF و TrkB را در مقایسه با گروه دیابتی کم‌تحرک به‌طور معنی‌داری افزایش دادند ($P \leq 0/05$). همچنین، بیان پروتئین BDNF و TrkB در هر دو گروه تمرینی روند افزایشی داشت، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو نوع تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید موجب بهبود معنی‌دار بیان ژن‌های BDNF و TrkB در هیپوکامپ رت‌های دیابتی شدند. در این میان، تمرین HIIT اثر قوی‌تری بر افزایش بیان ژن BDNF نشان داد که می‌تواند بیانگر توانایی بیشتر این شیوه تمرینی در تعدیل مسیرهای نوروتروفیک باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی، به‌ویژه HIIT، می‌توانند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی امیدوارکننده برای بهبود وضعیت مولکولی هیپوکامپ در دیابت مورد توجه قرار گیرند؛ با این حال، برای تأیید اثرات آن بر نوروپلاستی و عملکرد شناختی، انجام مطالعات تکمیلی ضروری است.

تاریخ دریافت:

۰۷ فروردین ۱۴۰۵

تاریخ پذیرش:

۰۹ خرداد ۱۴۰۵

کلیدواژه‌ها:

دیابت ملیتوس، هیپوکامپ، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، گیرنده کیناز تروپومیزین B (TrkB)، تمرین استقامتی، تمرین تناوبی شدید (HIIT)

* نویسنده مسئول: مریم حیدری

ایمیل: M.heydari2024@gmail.com

۱ مقدمه

دیابت شیرین یک اختلال متابولیک جهانی است و مطالعات نشان می‌دهند که اثرات آن فراتر از اندام‌های محیطی به ساختارهای سیستم عصبی مرکزی مانند هیپوکامپ گسترش می‌یابد (۱). عواملی همچون هایپرگلیسمی مزمن، مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی در دیابت منجر به اختلال در پشتیبانی نوروتروفیک و انعطاف‌پذیری سیناپسی در مغز، از جمله در ناحیه هیپوکامپ می‌شود که زمینه‌ساز نقص شناختی و حافظه در افراد دیابتی است (۱، ۲). مطالعات متعددی کاهش فاکتورهای نوروتروفیک مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و گیرنده‌های آن‌ها و همچنین افزایش آپوپتوز و اختلال در نورونز هیپوکامپ و نواحی مختلف مغز را گزارش کرده‌اند (۳، ۴، ۵).

در میان نوروتروفین‌ها، BDNF اثرات خود را عمدتاً از طریق اتصال به گیرنده کیناز تروپومیوزین B (TrkB) اعمال می‌کند (۶). محور سیگنالینگ BDNF/TrkB نقش محوری در بقای نورونی، سیناپتوژنز، انعطاف‌پذیری سیناپسی و نورونز به ویژه در هیپوکامپ که برای یادگیری فضایی، تثبیت حافظه و انعطاف‌پذیری شناختی بسیار مهم است ایفا می‌کند (۷). کاهش بیان BDNF یا کاهش فعال شدن TrkB، در زوال شناختی، اختلالات عصبی و اختلال شناختی مرتبط با دیابت نقش دارد (۸).

اتصال BDNF به گیرنده TrkB با میل ترکیبی بالا باعث فعال شدن سه مسیر درون سلولی که شامل مسیر PI3K/AKT، مسیر Ras/MEK/MAPK/ERK و مسیر PLCγ/DAG/IP3 است می‌شود (۳). این اتصال باعث فعال شدن TrkB در سلول می‌شود. این فعال‌سازی به این صورت اتفاق می‌افتد که دو نسخه از گیرنده TrkB به یکدیگر متصل می‌شوند و فرآیند

شیمیایی به نام فسفوریلاسیون آغاز می‌شود، که باعث ایجاد تغییرات مهمی درون سلول می‌گردد (۶).

سه مسیر سیگنالینگ اصلی پس از فعال شدن گیرنده TrkB عبارتند از: اول، فسفوریلاسیون در نقطه Y816 که مسیر PLCγ را فعال کرده و با افزایش کلسیم درون سلولی، پروتئین CaMKII را تحریک می‌کند. CaMKII سپس فاکتور رونویسی CREB را فعال ساخته و منجر به بیان ژن‌های ضروری برای تولید پروتئین‌های جدید و تنظیم فعالیت سلولی می‌شود (۹). دوم، فسفوریلاسیون در نقطه Y490 که با جذب پروتئین Shc و متعاقباً فعالسازی کمپلکس Grb2/SOS، پروتئین Ras را فعال می‌کند. Ras فعال شده زنجیره‌ای شامل Raf، MEK و ERK (مسیر MAPK/ERK) را به راه می‌اندازد که برای رشد، بقا و تمایز سلول حیاتی است (۶، ۱۰). سوم، مسیر PI3K/Akt که با اتصال Grb2 به Gab1 شروع شده و از طریق فعالسازی PI3K و سپس Akt منجر به تحریک CREB و mTOR می‌شود؛ بیان ژن‌های ضروری و mTOR فرآیند ترجمه و ساخت پروتئین‌های جدید را تقویت می‌کند که هر دو برای رشد و بقای سلول لازم هستند (۱۰).

دیابت، به‌ویژه از طریق هایپرگلیسمی مزمن، مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و افزایش AGEs، پیام‌رسانی BDNF/TrkB را مختل می‌کند (۶). در شرایط دیابتی، مقاومت به انسولین مغزی و هایپرگلیسمی باعث کاهش فسفوریلاسیون Akt و CREB می‌شود؛ در نتیجه مسیرهای ضدآپوپتوزی ضعیف شده و نورون‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو و التهابی حساس‌تر می‌شوند (۱۱). کاهش BDNF/TrkB در دیابت همچنین موجب افت سیگنال PI3K/Akt می‌شود و این مسئله با اختلال حافظه، کاهش نورونز هیپوکامپی و افزایش مرگ سلولی همراه است (۱۲). مسیر ERK در پاسخ به BDNF/TrkB برای رشد نوریت‌ها، تقویت سیناپس‌ها، فعال‌سازی CREB و بیان

² Tropomyosin receptor kinase B- TrkB

¹ Brain-Derived Neurotrophic Factor

ژن‌های مرتبط با حافظه ضروری است. دیابت این مسیر را به‌صورت دوگانه مختل می‌کند: از یک طرف کاهش BDNF و TrkB باعث افت فعال‌سازی فیزیولوژیک ERK می‌شود؛ از طرف دیگر، هایپرگلیسمی و التهاب می‌توانند MAPK های استرسی مانند JNK و p38 را بیش‌فعال کنند. نتیجه این عدم تعادل، کاهش پلاستیسیته مفید وابسته به ERK و افزایش سیگنال‌های التهابی/آپوپتوتیک است (۱۳). در دیابت، اختلال BDNF/TrkB باعث تضعیف Ca^{2+} -PLC می‌شود؛ بنابراین تنظیم کلسیم داخل سلولی، فعالیت PKC و پیام‌رسانی وابسته به CaMK/CREB مختل می‌گردد. از سوی دیگر، هایپرگلیسمی مزمن می‌تواند هموستاز کلسیم را به‌طور پاتولوژیک بر هم بزند و به جای تقویت پلاستیسیته، زمینه تحریک‌پذیری غیرطبیعی، آسیب میتوکندری و مرگ نورونی را فراهم کند (۱۰، ۱۴، ۱۵). با توجه به اینکه دیابت نه‌تنها یک اختلال متابولیک محیطی بلکه یک بیماری با اثرات گسترده بر عملکرد مغز محسوب می‌شود، بررسی شاخص‌های متابولیکی نظیر تحمل گلوکز نیز در کنار شاخص‌های عصبی ضروری به نظر می‌رسد. اختلال در تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین می‌تواند به‌طور مستقیم از طریق کاهش انتقال گلوکز به نوروها، اختلال در سیگنالینگ انسولینی مغز و تضعیف مسیرهای نوروتروفیک مانند BDNF/TrkB، عملکرد هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار دهد (۱۶، ۱۷). از سوی دیگر، بهبود کنترل گلیسمی ناشی از مداخلات ورزشی، به‌ویژه از طریق افزایش حساسیت انسولینی و کاهش هایپرگلیسمی مزمن، می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم غیرمستقیم در بهبود محیط متابولیکی مغز و بازسازی سیگنالینگ نوروتروفیک عمل کند (۱۸، ۱۹). بنابراین، ارزیابی آزمون تحمل گلوکز (OGTT) در این پژوهش با هدف تعیین میزان بهبود وضعیت متابولیکی حیوانات و تبیین ارتباط احتمالی بین سازگاری‌های محیطی و تغییرات مولکولی در محور BDNF/TrkB در هیپوکامپ انجام شد.

فعالیت ورزشی به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی قوی برای بهبود سلامت مغز و انعطاف‌پذیری عصبی شناخته می‌شود (۲۰). نشان داده شده است که هم‌تمرین استقامتی و هم HIIT بیان BDNF هیپوکامپ را افزایش می‌دهند، انعطاف‌پذیری سیناپسی و نتایج شناختی را بهبود می‌بخشد (۴، ۲۱، ۲۲). به‌عنوان مثال، گزارش شده است که HIIT با افزایش لاکتات و فعال کردن مسیرهای کنترل کیفیت میتوکندری در موش‌ها، BDNF هیپوکامپ را افزایش می‌دهد و در نتیجه عملکرد و انعطاف‌پذیری هیپوکامپ را بهبود می‌بخشد (۲۳). به همین ترتیب نشان داده شده است که تمرین استقامتی بیان ژن BDNF را در مدل‌های موش دیابتی افزایش می‌دهد (۴). تمرین استقامتی معمولاً با مدت طولانی‌تر، شدت متوسط و درگیری پایدار سیستم‌های همراه است؛ بنابراین از طریق افزایش تدریجی جریان خون مغزی، بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش التهاب مزمن، بهبود حساسیت انسولینی و افزایش پایدار فاکتورهای نوروتروفیک می‌تواند بر ساختارهایی مانند هیپوکامپ اثر بگذارد. این نوع تمرین به‌طور کلاسیک یکی از محرک‌های شناخته‌شده برای افزایش BDNF، تقویت نورونز هیپوکامپی و بهبود حافظه در مدل‌های سالم و پاتولوژیک محسوب می‌شود (۳). در مقابل، HIIT اگرچه از نظر مدت جلسه کوتاه‌تر است، اما به دلیل شدت بالاتر، محرک متابولیک و اندوکراین متفاوت و گاه قوی‌تری ایجاد می‌کند. HIIT با افزایش سریع‌تر لاکتات، کاتکول‌آمین‌ها، تحریک PGC- 1α /FND5/Irisin، بهبود حساسیت انسولینی و افزایش فشار متابولیک دوره‌ای می‌تواند مسیرهای نوروتروفیک مغز را فعال کند. لاکتات ناشی از تمرین پرشدت صرفاً یک محصول متابولیک نیست، بلکه به‌عنوان یک مولکول پیام‌رسان می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کرده و بیان BDNF را در هیپوکامپ تحریک کند؛ بنابراین شدت تمرین می‌تواند به‌جای طولانی بودن مدت جلسه، محرک اصلی فعال‌سازی محور BDNF/TrkB باشد (۲۳). از این منظر،

علاوه بر این، در شرایط دیابت که با اختلالات عمیق در سیگنالینگ نوروتروفیک، مقاومت به انسولین مغزی و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است، هنوز مشخص نیست که کدام الگوی تمرینی مبتنی بر حجم در تمرین استقامتی یا مبتنی بر شدت در HIIT کارآمدتر می‌تواند این اختلالات را در سطح مولکولی بازگرداند.

بر این اساس، نوآوری پژوهش حاضر در این است که با اتخاذ یک رویکرد مقایسه‌ای، اثرات تمرین استقامتی و HIIT را به‌طور همزمان بر دو سطح کلیدی تنظیمی (بیان ژن و پروتئین) محور BDNF/TrkB در هیپوکامپ در یک مدل دیابت القاشده با STZ بررسی می‌کند و می‌تواند به روشن شدن این پرسش اساسی کمک کند که کدام الگوی تمرینی برای بازسازی سیگنالینگ نوروتروفیک در شرایط متابولیک مختل، مؤثرتر است.

۲ مواد و روش‌ها

۱-۲ طرح‌شناسی پژوهش

پژوهش حاضر یک مطالعه بنیادی است که به صورت آزمایشگاهی و با طرح گروه‌های موازی روی مدل حیوانی انجام گرفت. تمام مراحل آزمایش توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه اصفهان با کد IR.UI.REC.1402.145 تأیید شد و مطابق با دستورالعمل‌های مؤسسه ملی بهداشت (NIH) برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

۲-۲ حیوانات آزمایشگاهی

چهل موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با سن ۸ تا ۱۰ هفته و با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه اصفهان تهیه شدند. موش‌ها تحت شرایط محیطی کنترل‌شده (دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته) با دسترسی آزاد به غذا و آب استاندارد نگهداری شدند.

تفاوت اصلی دو نوع تمرین در نوع محرک زیستی آن‌هاست. تمرین استقامتی بیشتر از طریق یک تحریک مزمن، پایدار و وابسته به حجم تمرین عمل می‌کند، در حالی که HIIT از طریق پیک‌های شدید اما کوتاه‌مدت متابولیک و هورمونی اثر می‌گذارد. شواهد جدید نشان می‌دهند HIIT می‌تواند سطح BDNF را افزایش دهد و به‌عنوان یک راهبرد زمان‌کارآمد برای تحریک نوروپلاستیسته مطرح شود (۲۴). بنابراین اگرچه مغز به‌طور مستقیم در معرض بار مکانیکی تمرین قرار نمی‌گیرد، اما به‌عنوان یک بافت بسیار حساس به سیگنال‌های سیستمیک، به‌شدت تحت تأثیر پاسخ‌های اندوکرین، متابولیک و نوروهومورال ناشی از فعالیت ورزشی قرار دارد. تمرینات استقامتی به دلیل ماهیت طولانی‌مدت خود، محرک اصلی این پاسخ‌ها هستند؛ با این حال، با توجه به شواهد جدید ذکر شده HIIT می‌تواند پاسخ‌های سیستمیک قوی‌تر و سریع‌تری ایجاد کنند که به‌طور مؤثر مسیرهای نوروتروفیک مغز را فعال می‌نمایند.

با وجود پیشرفت‌های قابل‌توجه در درک اثرات ورزش بر عملکرد مغز و سیگنالینگ نوروتروفیک، چندین خلأ مهم در ادبیات موجود همچنان باقی است. در حالی که برخی مطالعات، فواید HIIT را در جوندگان دیابتی نشان می‌دهند (۲۵) و تمرینات استقامتی تأثیر مثبتی بر BDNF در مدل‌های دیابتی نشان داده‌اند (۲۶)، اما مطالعات مقایسه‌ای مستقیم که این دو نوع تمرین را به‌طور همزمان و تحت شرایط یکسان، به‌ویژه در مدل‌های پاتولوژیک مانند دیابت، مورد ارزیابی قرار دهند، بسیار محدود هستند. دوم، بخش قابل‌توجهی از تحقیقات پیشین عمدتاً بر تغییرات محیطی مانند سطح سرمی BDNF یا عملکرد رفتاری تمرکز داشته‌اند و کمتر به بررسی همزمان بیان ژن و سطح پروتئین اجزای کلیدی محور BDNF/TrkB در بافت هدفی مانند هیپوکامپ پرداخته‌اند. این در حالی است که بررسی همزمان این دو سطح می‌تواند درک دقیق‌تری از تنظیم مولکولی و عملکردی این مسیر فراهم کند.

هفته‌های ابتدایی به‌عنوان مرحله سازگاری در نظر گرفته شد و سپس مدت و شدت تمرین به‌تدریج افزایش یافت. در هر جلسه در مرحله گرم‌کردن و سردکردن، حیوانات به‌مدت ۶ دقیقه با سرعت ثابت ۱۰ متر بر دقیقه روی تردمیل دویدند. بخش اصلی تمرین به‌صورت تدریجی از نظر مدت‌زمان و شدت افزایش یافت. در دو هفته نخست، مدت زمان تمرین اصلی ۸ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه بود. در هفته‌های سوم و چهارم، مدت تمرین به ۱۸ دقیقه با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه افزایش یافت. در هفته‌های پنجم و ششم، مدت تمرین اصلی به ۲۸ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه رسید، و در دو هفته پایانی (هفته‌های هفتم و هشتم) حیوانات به‌مدت ۴۸ دقیقه با سرعت ۲۲ متر بر دقیقه دویدند. در مجموع، مدت کل هر جلسه تمرینی از ۲۰ دقیقه در مراحل اولیه به ۶۰ دقیقه در هفته‌های پایانی افزایش یافت (۲۸). جزئیات پروتکل در جدول ۱ خلاصه شده است. در توضیح پروتکل تمرینی استقامتی باید به نکته ای اشاره کرد، پروتکل طراحی‌شده در این پژوهش برای ایجاد تعادل بین اثربخشی فیزیولوژیک، ایمنی رت‌ها و حفظ سلامتی آن‌ها تا اتمام پروژه بوده است. در منابع کلاسیک فیزیولوژی ورزشی معمولاً جلسات تمرین استقامتی با مدت ۳۰ دقیقه ای به‌عنوان الگوی رایج برای ایجاد پاسخ‌های سیستمیک و اندوکراین مطرح شده‌اند. با این حال، شواهد جدیدتر نشان می‌دهند که رابطه دوز-پاسخ بین مدت تمرین و سازگاری‌های زیستی، به‌ویژه در سطح مغز، پیچیده‌تر بوده و الزاماً وابسته به یک حداقل زمان ثابت نیست. در این راستا، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که حتی جلسات کوتاه‌تر تمرینات هوازی نیز می‌توانند منجر به افزایش حاد فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF شوند که نقش کلیدی در نوروپلاستیسیته و عملکرد شناختی دارند (۲۹، ۳۰)

دیابت با تزریق داخل صفاقی (intraperitoneal) استرپتوزوتوسین (STZ؛ ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) حل شده در بافر سالین تازه تهیه شده ($pH = 4/5$) القا شد. موش‌های گروه کنترل حجم معادلی از بافر سالین دریافت کردند (به دلیل اینکه شرایط آزمایشگاهی برای همه گروه‌ها یکسان باشد و گروه کنترل نیز در شرایط تزریق قرار بگیرد). این پروتکل القای دیابت به‌طور گسترده به‌عنوان یک مدل دیابت نوع ۱ شناخته می‌شود که از طریق تخریب انتخابی سلول‌های β پانکراس و در نتیجه کاهش ترشح انسولین عمل می‌کند (۲۷). پس از ۷۲ ساعت، قند خون با استفاده از گلوکومتر (Roche، Accu-Chek، آلمان) از ورید دمی (tail vein) رت اندازه‌گیری شد. رت‌هایی که سطح قند خون ناشتای آن‌ها بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، دیابتی در نظر گرفته شده و در مطالعه گنجانده شدند (۲۸).

پس از تأیید دیابت، حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه ($n = 10$) تقسیم شدند که شامل گروه کنترل (Ctrl)، گروه دیابتی کم‌تحرک (Sedentary)، گروه دیابتی همراه با تمرین استقامتی (Ex- endurance) و گروه دیابتی همراه با تمرین تناوبی شدید (Ex- HIIT) بود.

۳-۲ پروتکل تمرین

تمرین استقامتی به‌مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته بر روی تردمیل مخصوص جوندگان انجام شد. پروتکل تمرینی بر اساس اصل اضافه‌بار تدریجی طراحی شد تا حیوانات دیابتی به‌صورت ایمن با تمرین سازگار شوند و از بروز خستگی زودرس، استرس بیش‌ازحد و عدم پایداری به تمرین جلوگیری شود. از آنجا که دیابت القاشده با STZ می‌تواند با کاهش ظرفیت عملکردی، اختلال متابولیک و افزایش آسیب‌پذیری نسبت به استرس همراه باشد، شروع تمرین با حجم پایین‌تر در

جدول ۱: پروتکل تمرین استقامتی

هفته	گرم کردن	مدت زمان تمرین اصلی (سرعت)	سرد کردن	کل زمان جلسه
۱-۲	۶ دقیقه	۸ دقیقه (۱۵ متر در دقیقه)	۶ دقیقه	۲۰ دقیقه
۳-۴	۶ دقیقه	۱۸ دقیقه (۱۷ متر بر دقیقه)	۶ دقیقه	۳۰ دقیقه
۵-۶	۶ دقیقه	۲۸ دقیقه (۲۰ متر در دقیقه)	۶ دقیقه	۴۰ دقیقه
۷-۸	۶ دقیقه	۴۸ دقیقه (۲۲ متر بر دقیقه)	۶ دقیقه	۶۰ دقیقه

رسید. در هفته‌های ۵ و ۶ حیوانات ۳۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه دویدند و در نهایت دو هفته پایانی را با ۴۵ دقیقه دویدن با حداکثر سرعت ۲۲ متر بر دقیقه به پایان رساندند. در پایان هر جلسه ۲ تا ۳ دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام می‌شد. گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی نیز به منظور کنترل استرس ناشی از تردمیل در مدت زمان یکسان بر روی تردمیل قرار گرفتند. جزئیات پروتکل در جدول ۲ آمده است (۲۸).

پروتکل HIIT به شکل نهایی خود به مدت هشت هفته و ۵ روز در هفته اجرا شد. هر جلسه با ۳ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع و پس از آن دوره‌های دویدن با افزایش تدریجی سرعت اجرا می‌شد. در هفته‌های ۱ و ۲ حیوانات به مدت ۱۵ دقیقه و با حداکثر سرعت ۱۶ متر بر دقیقه بر روی تردمیل دویدند. این مقادیر در هفته‌های ۳ و ۴ به ۲۵ دقیقه دویدن با حداکثر سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و فواصل ریکاوری با سرعت ۸ متر بر دقیقه

جدول ۲: پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)

هفته	گرم کردن	تناوب‌ها (متر بر دقیقه)	زمان تناوب‌ها	استراحت بین هر ست	سرد کردن	کل زمان جلسه
۱-۲	۳ دقیقه	۱۲، ۱۴، ۱۶	۲ دقیقه	۱:۱۵ دقیقه	۲ دقیقه	۱۵ دقیقه
۳-۴	۳ دقیقه	۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۱۶، ۱۸	۲ دقیقه	۱:۱۵ دقیقه	۲ دقیقه	۲۵ دقیقه
۵-۶	۳ دقیقه	۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۱۶، ۱۸، ۱۸، ۲۰	۲ دقیقه	۱:۱۵ دقیقه	۲ دقیقه	۳۵ دقیقه
۷-۸	۳ دقیقه	۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۱۶، ۱۸، ۱۸، ۲۰، ۲۰، ۲۲	۲ دقیقه	۱:۱۵ دقیقه	۲ دقیقه	۴۵ دقیقه

ابتدا رت‌ها وزن‌کشی شدند و سپس با استفاده از یک تیغه جراحی، خراشی سطحی بر نوک دم آن‌ها ایجاد گردید. اولین قطره خون دور ریخته شد و قطره دوم روی نوار تست گلوکومتر قرار می‌گیرد تا سطح پایه گلوکز خون اندازه‌گیری و در برگه ثبت شد. بلافاصله پس از آن، محلول گلوکز به صورت داخل صفاقی تزریق شد و زمان تزریق به دقت یادداشت گردید. در ادامه، سطح گلوکز خون در فواصل زمانی ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز مجدداً اندازه‌گیری شد.

دو گروه کنترل که تمرین ورزشی نداشتند، در پایان هر پروتکل، مطابق با زمان موردنظر روی تردمیل خاموش قرار گرفتند تا شرایط محیطی یکسانی نسبت به دیگر گروه‌ها تجربه کنند.

۴-۲ روش‌های اندازه‌گیری

آزمون تحمل گلوکز: ابتدا رت‌ها به مدت ۶ ساعت در شرایط ناشتایی شبانه قرار گرفتند، با این حال دسترسی آزاد به آب برای آن‌ها فراهم بود. به منظور انجام آزمون تحمل گلوکز و ثبت نتایج، از برگه ثبت اطلاعات، گلوکومتر ویژه حیوانات و محلول گلوکز ۲۰ درصد (برابر با ۲ گرم گلوکز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن جهت تزریق داخل صفاقی) استفاده می‌شود.

جمع‌آوری بافت: بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها با کتامین/زایلازین

شد. همچنین خلوص RNA با استفاده از نسبت جذب نوری A260/A280 (در محدوده ۰/۸-۲) ارزیابی گردید. در خصوص سنتز cDNA، جهت افزایش کارایی رونوشت‌برداری معکوس، از ترکیب پرایمرهای Oligo(dT) و Random Hexamer استفاده شد که امکان پوشش بهتر نواحی مختلف RNA را فراهم می‌کند. کمی‌سازی نسبی بیان ژن با استفاده از روش لیواک (Livak method; $2^{-\Delta\Delta C_t}$) انجام شد. همچنین نرمال‌سازی داده‌ها نسبت به ژن مرجع β -actin انجام شد. جهت اطمینان از صحت تکثیر، تحلیل منحنی ذوب انجام شد تا اختصاصی بودن محصولات PCR تأیید گردد.

جدول ۳: پرایمرهای ژن‌های هدف

Gene	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')	Product size (bp)
β -actin	5'-AGAGGGAATCGTGCGTGAC-3'	5'-CAATAGTGATGACCTGGCCGT-3'	148
BDNF	5'-AGCCTCCTCTGCTCTTTCTGC-3'	5'-ATTGGGTAGTTTCGGCATTGC-3'	132
TrkB	5'-CAGCCCCAGCACCGACAGG-3'	5'-GTGTCCCTACGGTGAGCCAG-3'	145

سانتی‌گراد با آنتی‌بادی‌های آنتی‌بادی‌های اولیه شامل Abcam, ab108319, clone anti-BDNF (Santa Cruz anti-TrkB, (EPR1292; 1:1000 anti- β -actin (Biotechnology, sc-136990; 1:1000 Santa Cruz Biotechnology, sc-) β -actin (517582; 1:5000) بودند. انکوبه شدند. پس از شستشو با TBST، غشاها به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با HRP (۱:۵۰۰۰) انکوبه شدند. سیگنال‌ها با استفاده از کیت ECL (Thermo Scientific) آشکارسازی شده و شدت باندها با نرم‌افزار ImageJ مورد تحلیل قرار گرفت. میزان بیان پروتئین‌ها پس از نرمال‌سازی نسبت به β -actin گزارش شد.

۵-۲ تجزیه و تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) گزارش شدند. با توجه به طراحی مطالعه (دو گروه)، از

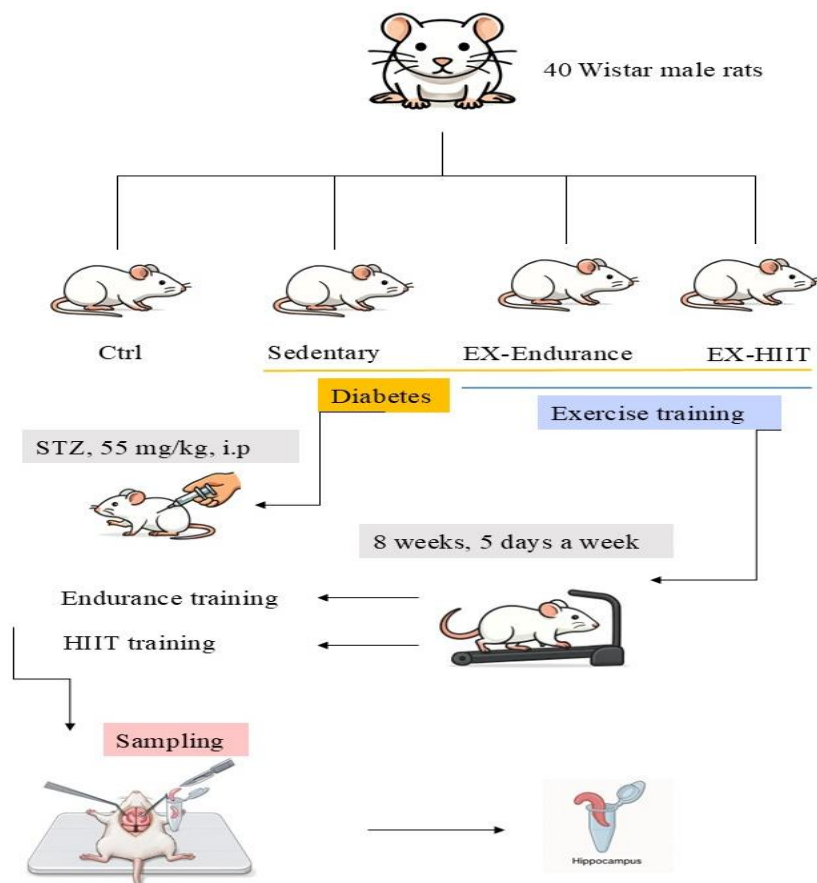
(۸/۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی) بیهوش شدند. مغزها به سرعت خارج شدند و هیپوکامپ روی یخ تشریح شد و تا زمان تجزیه و تحلیل مولکولی بیشتر در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

استخراج RNA و Real-Time PCR: RNA کل از بافت هیپوکامپ با استفاده از کیت تجاری Thermo Fisher Scientific و مطابق با دستورالعمل کارخانه سازنده استخراج گردید. جهت ارزیابی کیفیت RNA، از الکتروفورز روی ژل آگارز ۱ درصد استفاده شد و مشاهده باندهای واضح ۲۸ S و ۱۸ S به عنوان شاخص سلامت RNA در نظر گرفته

و سترن بلات: بافت هیپوکامپ در بافر لیز سرد حاوی 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl, NP-40 1% و مخلوط مهارکننده‌های پروتئازی، بر روی یخ، با استفاده از هموژنایزر مکانیکی هموژن شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سوپرناتانت به عنوان عصاره پروتئینی جمع‌آوری گردید. غلظت پروتئین با استفاده از روش بردفورد تعیین شد. مقادیر مساوی از پروتئین (۳۰ میکروگرم) پس از دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، بر روی ژل SDS-PAGE (10%) الکتروفورز شدند. سپس پروتئین‌ها به غشای PVDF (Millipore) با استفاده از سیستم انتقال تر (wet transfer) در ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۹۰ دقیقه منتقل شدند. غشاها به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق با محلول ۵٪ شیر خشک بدون چربی در بافر TBST بلاک شدند. سپس غشاها در طول شب در دمای ۴ درجه

گردید. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسات چندگانه به کار رفت. سطح معنی‌داری آماری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

تحلیل واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر (Two-way repeated measures ANOVA) برای بررسی اثرات زمان، گروه و اثر متقابل آن‌ها استفاده

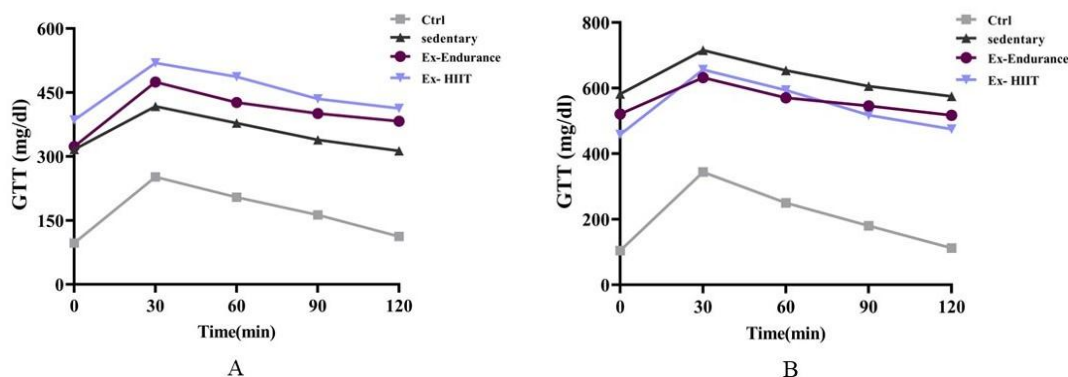


شکل ۱. روش اجرای کار

تدریجی و مؤثری در سطح گلوکز نشان داد. در مقابل، گروه تمرین تناوبی شدید در ۳۰ دقیقه اول بیشترین اوج گلوکز را تجربه کرد، اما کاهش سریع‌تری نسبت به سایر گروه‌ها داشت. در شکل ۲B نیز همین الگوها تأیید می‌شوند، با این تفاوت که دامنه تغییرات گلوکز گسترده‌تر بوده و تفاوت بین گروه‌ها به‌ویژه در زمان‌های ۳۰ و ۶۰ دقیقه برجسته‌تر است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نوع تمرین ورزشی می‌تواند نقش مهمی در بهبود پاسخ متابولیک به گلوکز ایفا کند و تمرینات HIIT و استقامتی هر دو در بهبود تحمل گلوکز مؤثر هستند، هرچند با مکانیسم‌های متفاوت.

۳ نتایج

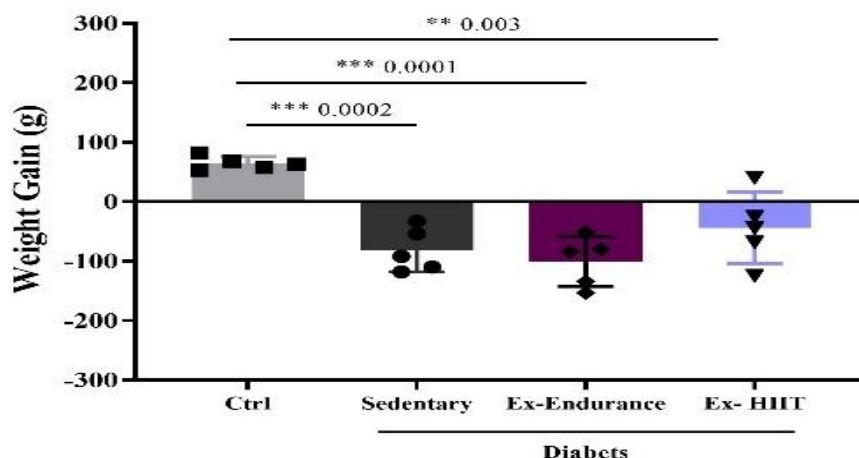
نتایج حاصل از آزمون تحمل گلوکز (GTT) که در شکل ۲ (A و B) نمایش داده شده‌اند، نشان‌دهنده تفاوت‌های قابل‌توجه در پاسخ متابولیک چهار گروه مورد بررسی هستند. همان‌طور که در شکل ۲A مشاهده می‌شود، گروه کنترل (Ctrl) در تمام زمان‌ها پایین‌ترین سطح گلوکز خون را حفظ کرده و نشان‌دهنده عملکرد طبیعی متابولیسم گلوکز است. گروه کم‌تحرك (Sedentary) افزایش قابل‌توجهی در سطح گلوکز داشت و کاهش آن نیز کندتر بود. گروه تمرین استقامتی با وجود سطح اولیه بالاتر، کاهش



شکل ۲. آزمون تحمل گلوکز: شکل A: تغییرات سطح گلوکز خون طی ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف گلوکز در چهار گروه: کنترل، کم‌تحرک، تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید. شکل B: مقایسه سطح گلوکز خون در همان چهار گروه طی زمان، با دامنه وسیع‌تر تا ۸۰۰ mg/dl که تفاوت‌های متابولیکی بین گروه‌ها را با وضوح بیشتری نمایش می‌دهد.

تمرینات HIIT نیز کاهش وزن مشاهده شد (به ترتیب $p = ۰/۰۰۰۱$ و $p = ۰/۰۰۳$)، اما شدت کاهش وزن در این گروه‌ها کمتر از گروه دیابتی کم‌تحرک بود. نکته قابل توجه آنکه شدت کاهش وزن در گروه HIIT کمتر از گروه دیابت کم‌تحرک و نیز کمتر از گروه تمرین استقامتی بود. این امر احتمالاً به دلیل بهبود مؤثرتر تنظیم انرژی و افزایش توده بدون چربی در اثر تمرینات شدت بالا است.

تغییرات وزن در شکل ۳ نمایش داده شده است. این تغییر در گروه‌های مختلف به‌طور معنی‌داری متفاوت بوده است. در گروه کنترل افزایش وزن طبیعی و مثبت مشاهده شد و میانگین افزایش وزن در حدود محدوده فیزیولوژیک قرار داشت. در مقابل، گروه دیابتی کم‌تحرک کاهش وزن قابل توجهی را تجربه کرد و وزن حیوانات این گروه به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($p = ۰/۰۰۰۲$). در دو گروه مداخله ورزشی، یعنی تمرینات استقامتی و



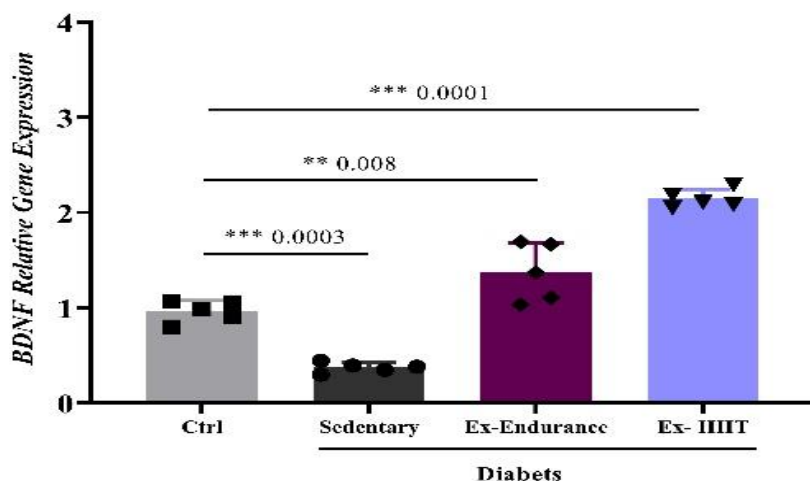
شکل ۳. تغییرات وزن بدن (میانگین $\pm$ انحراف معیار) در گروه‌های پژوهش

کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p = ۰/۰۰۰۳$). در مقابل، انجام فعالیت ورزشی منظم در گروه‌های تمرینی باعث افزایش قابل توجه بیان این ژن شد. در گروه تمرین استقامتی مقدار بیان BDNF به‌طور

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، بیان نسبی ژن BDNF در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان داد. در گروه دیابتی کم‌تحرک میزان بیان BDNF به‌طور قابل توجهی کاهش یافته بود و نسبت به گروه

به‌گونه‌ای که اختلاف آن با گروه دیابت کم‌تحرك
معنی‌دار بود ($p=0/0001$).

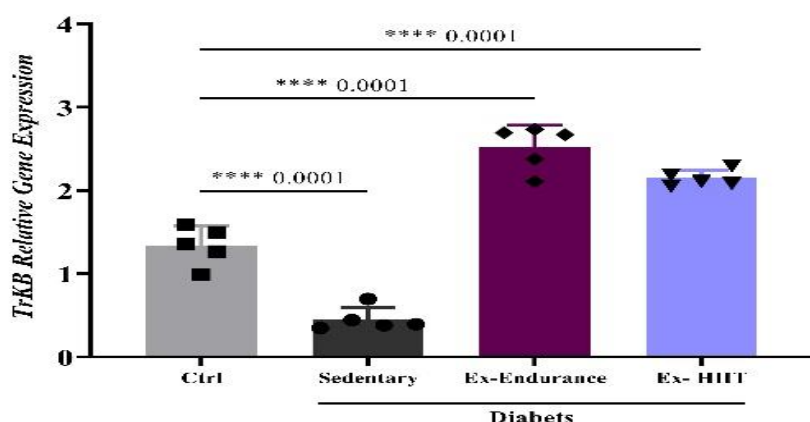
معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی کم‌تحرك افزایش
یافت ($p=0/008$). همچنین در گروه تمرین HIIT
بیان ژن BDNF بیشترین مقدار را نشان داد؛



شکل ۴. بیان نسبی (میانگین $\pm$ انحراف معیار) ژن BDNF در گروه‌های پژوهش

یافت. در گروه تمرینات استقامتی بیان TrkB
چندین برابر بیشتر از گروه دیابت کم‌تحرك بوده و
این افزایش از نظر آماری معنی‌دار گزارش شد
($p=0/0001$). همچنین گروه تمرین HIIT نیز افزایش
قابل توجهی در بیان TrkB نسبت به گروه دیابت
کم‌تحرك نشان داد ($p=0/0001$).

نتایج به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که بیان نسبی ژن
TrkB در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری دارد.
در گروه دیابتی کم‌تحرك میزان بیان TrkB به‌شدت
کاهش یافته بود و این کاهش نسبت به گروه کنترل
از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/0001$). در گروه‌های
تمرینی، بیان ژن TrkB به‌طور قابل توجهی افزایش



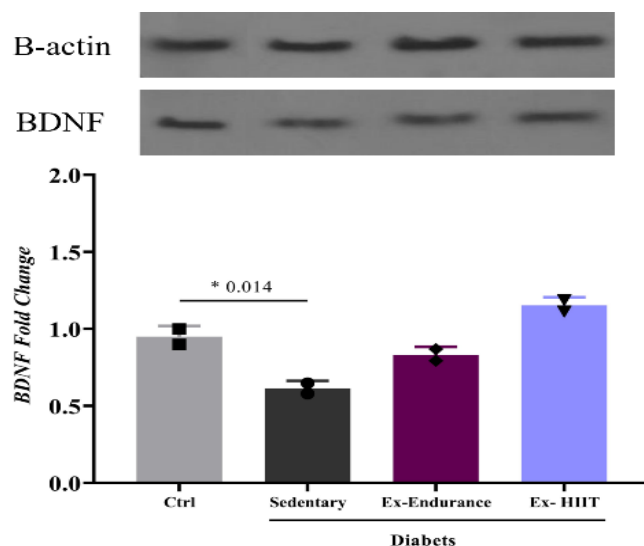
شکل ۵. بیان نسبی (میانگین $\pm$ انحراف معیار) ژن TrkB در گروه‌های پژوهش.

معنی‌داری داشته است ($p=0/014$) در گروه‌های
مداخله ورزشی، روند تغییرات به سمت بهبود پیش
رفته است. در گروه تمرین استقامتی سطح بیان
پروتئین BDNF افزایش یافت و به میزان نزدیک به

نتایج نشان می‌دهد که بیان پروتئین BDNF در
گروه‌های مختلف مورد بررسی دچار تغییرات قابل
توجهی شده است. در گروه دیابتی کم‌تحرك میزان
بیان پروتئین BDNF نسبت به گروه کنترل کاهش

به‌طوری‌که نتایج این گروه از سایر گروه‌های دیابتی بیشتر بود.

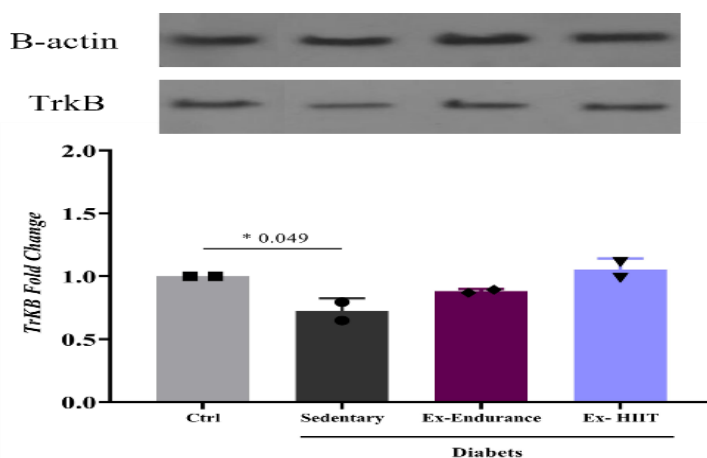
مقادیر کنترل رسید. گروه تمرینات HIIT بیشترین میزان افزایش در بیان پروتئین BDNF را نشان داد؛



شکل ۶. بیان پروتئین BDNF (میانگین $\pm$ انحراف معیار) در گروه های پژوهش.

بهبود قابل ملاحظه‌ای نشان داد. در گروه تمرینات استقامتی سطح بیان این پروتئین نسبت به گروه دیابتی کم‌ترک افزایش یافت و به مقادیر نزدیک به کنترل رسید، هرچند تفاوت معنی‌داری ملاحظه نشد. گروه تمرینات HIIT بالاترین میزان بیان پروتئین را در میان گروه‌های دیابتی نشان داد.

بررسی تغییرات نسبی بیان پروتئین TrkB نشان داد که دیابت همراه با بی‌حرکی منجر به کاهش قابل توجه بیان این پروتئین می‌شود. در گروه دیابتی کم‌ترک میزان بیان پروتئین TrkB نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($p = 0.049$) در گروه‌های مداخله ورزشی، بیان پروتئین TrkB روند



شکل ۷. بیان پروتئین TrkB (میانگین $\pm$ انحراف معیار) در گروه های پژوهش.

BDNF و TrkB هیپوکامپ در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بررسی کرد. یافته‌ها نشان داد که دیابت به طور قابل توجهی بیان BDNF و TrkB را در مقایسه با گروه کنترل کاهش

۴ بحث

مطالعه حاضر اثرات مقایسه‌ای تمرین استقامتی و تمرین تناوبی با شدت بالا را بر بیان ژن و پروتئین

افزایش چند برابری در بیان ژن BDNF را در بین همه گروه‌ها ایجاد کرد.

جالب توجه است که هر دو نوع ورزش نیز بیان TrkB را به طور قابل توجهی افزایش دادند، اگرچه تمرین استقامتی سطح mRNA TrkB را کمی بالاتر از HIIT نشان داد. این ممکن است منعکس کننده تنظیم متفاوت بین لیگاند (BDNF) و گیرنده (TrkB) بسته به روش ورزش باشد. از آنجایی که فعال شدن TrkB برای سیگنالینگ پایین دست که منجر به رشد سیناپسی و تقویت طولانی مدت می‌شود ضروری است (۳۶)، تنظیم افزایشی هماهنگ BDNF و TrkB مشاهده شده در این مطالعه، اثر محافظت عصبی سینرژیک قوی ورزش را برجسته می‌کند.

یافته‌های حاضر حاکی از تغییرات معنادار در سطوح پروتئین BDNF و گیرنده TrkB در هیپوکامپ تحت شرایط دیابتی و در پاسخ به مداخلات ورزشی است. این نتایج از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند، چرا که سطوح نهایی این پروتئین‌ها تعیین‌کننده پاسخ‌های عملکردی در نوروها هستند.

الگوی تغییرات پروتئین BDNF مشاهدات ما نشان می‌دهد که دیابت با کاهش چشمگیر در سطوح پروتئین BDNF همراه است. این کاهش می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های متعددی از جمله اختلال در فرآیند ترجمه، تغییر در پایداری mRNA، یا افزایش تخریب پروتئین باشد (۳۷). جالب توجه اینکه مداخلات ورزشی، به ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا، توانستند این کاهش را به طور معناداری جبران نمایند. این بهبود احتمالاً از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله افزایش فسفریلاسیون فاکتورهای رونویسی مانند CREB، تنظیم مثبت مسیرهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم، و کاهش استرس اکسیداتیو محقق شده است (۳۵، ۳۸).

در سطح گیرنده TrkB، الگوی مشابهی مشاهده شد. کاهش پروتئین TrkB در گروه دیابتی می‌تواند

می‌دهد، که نشان‌دهنده سرکوب سیگنالینگ نوروتروفیک ناشی از دیابت است. نکته مهم این است که هم تمرین استقامتی و هم تمرین تناوبی با شدت بالا به طور قابل توجهی سطح بیان BDNF و TrkB را در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی افزایش دادند، به طوری که HIIT افزایش قابل توجهی در سطح ژن نشان داد که نشان‌دهنده اثر تحرکی بیشتر تمرین تناوبی با شدت بالا بر مسیرهای نوروتروفیک است.

کاهش مشاهده‌شده‌ی BDNF و TrkB در موش‌های دیابتی کم‌تحرک با مطالعات قبلی مبنی بر اینکه هایپرگلیسمی مزمن، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی، سنتز نوروتروفین را مختل کرده و نوروپلاستیسته هیپوکامپ را مختل می‌کند، همسو است (۳، ۳۱). از آنجایی که BDNF از طریق فعال‌سازی گیرنده‌ی خود TrkB نقش محوری در بقای نورونی، انعطاف‌پذیری سیناپسی و تشکیل حافظه دارد (۳). کاهش این محور ممکن است زمینه‌ساز نقص‌های شناختی مرتبط با دیابت باشد. نتایج فعلی تأیید می‌کند که فعالیت بدنی منظم می‌تواند به طور مؤثر این مسیر را بازیابی کند و در نتیجه با تخریب عصبی هیپوکامپ ناشی از دیابت مقابله کند.

نشان داده شده است که ورزش به طور مداوم سیگنالینگ نوروتروفیک و عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد (۳۲). تمرین استقامتی، که با فعالیت مداوم با شدت متوسط مشخص می‌شود، جریان خون مغزی، عملکرد میتوکندری و دفاع آنتی‌اکسیدانی را بهبود می‌بخشد که در مجموع به افزایش سنتز BDNF کمک می‌کند (۳۳). از سوی دیگر، HIIT شامل انفجارهای کوتاه و مکرر از تلاش با شدت بالا است که محرک‌های متابولیکی و مرتبط با استرس بیشتری را تحریک می‌کند و منجر به فعال شدن قوی‌تر آبشارهای سیگنالینگ مانند AMPK، PGC-1 α و CREB می‌شود که رونویسی BDNF را تنظیم می‌کنند (۳۴، ۳۵). یافته‌های فعلی از این مکانیسم پشتیبانی می‌کنند، زیرا HIIT بیشترین

۵ نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که دیابت به‌طور معنی‌داری بیان ژن و پروتئین BDNF و TrkB را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد که بیانگر اختلال در سیگنالینگ نوروتروفیک است. هر دو نوع تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید (HIIT) موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های BDNF و TrkB شدند، در حالی که بیان پروتئین این عوامل پس از هر دو مداخله ورزشی روند افزایشی داشت، اما این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. در میان دو شیوه تمرینی، HIIT اثر قوی‌تری بر افزایش بیان ژن BDNF نشان داد که می‌تواند بیانگر توانایی بیشتر این نوع تمرین در تعدیل سیگنالینگ نوروتروفیک هیپوکامپ باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی، به‌ویژه HIIT، می‌توانند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی امیدوارکننده برای بهبود وضعیت مولکولی هیپوکامپ در دیابت مطرح باشند؛ با این حال، برای تأیید اثرات آن بر نوروپلاستی، حفاظت عصبی و عملکرد شناختی، انجام مطالعات تکمیلی ضروری است.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

سهم نویسندگان

مریم حیدری مسئول مفهوم‌پردازی پژوهش، گردآوری داده‌ها و نگارش اولیه مقاله بوده‌اند. سید محمد مرنندی سرپرستی و مدیریت پروژه پژوهشی را بر عهده داشته‌اند. زینب رضایی تجزیه و تحلیل داده‌ها را انجام داده است. حجت‌الله علائی در بازبینی علمی، ویرایش و تکمیل نهایی مقاله مشارکت داشته است. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده و مسئولیت محتوای آن را پذیرفته‌اند.

به اختلال در سیگنالینگ BDNF حتی در صورت حضور لیگاند منجر شود. این پدیده می‌تواند یکی از مکانیسم‌های اصلی اختلال در نوروپلاستیسیته در شرایط دیابتی باشد (۳۹). بازسازی سطوح این گیرنده توسط ورزش، به ویژه در گروه HIIT، نشان‌دهنده توانایی ورزش در احیای کامل مسیر سیگنالینگ BDNF/TrkB است. نکته حائز اهمیت، هماهنگی مشاهده شده در تغییرات سطوح پروتئینی BDNF و TrkB است. این هماهنگی نشان می‌دهد که ورزش قادر است به‌طور همزمان بر بیان هر دو جزء این سیستم نوروتروفیک تأثیر بگذارد. چنین تغییری می‌تواند منجر به تشکیل سیستم سیگنالینگ کارآمدتری در هیپوکامپ شود. برتری مشاهده شده در گروه HIIT در مقایسه با ورزش هوازی سنتی می‌تواند ناشی از القای قوی‌تر فاکتورهای رونویسی مانند PGC-1α باشد. این فاکتور می‌تواند از طریق مسیر FNDC5/Irisin منجر به افزایش تولید BDNF شود (۴۰). همچنین، احتمال می‌رود که تمرینات با شدت بالا، تأثیر مستقیم‌تری بر بیان ژن‌های مرتبط با سیستم BDNF/TrkB داشته باشند (۴۱). به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهد که دیابت با سرکوب بیان BDNF و TrkB، پشتیبانی نوروتروفیک هیپوکامپ را مختل می‌کند، در حالی که هم ورزش استقامتی و هم HIIT به‌طور مؤثر این نقص‌های مولکولی را معکوس می‌کنند. HIIT، به دلیل شدت متناوب و چالش متابولیکی آن، به نظر می‌رسد در افزایش بیان BDNF کارآمدتر است. بنابراین، ورزش با شدت بالا ممکن است یک مداخله غیر دارویی قوی برای بهبود انعطاف‌پذیری هیپوکامپ و به‌طور بالقوه بهبود اختلال عملکرد شناختی در دیابت باشد.

منابع

1. Zeng J, Hu K, Wang Z, Huang YC, Zhang Y, Peng H, Ma S. Cognitive dysfunction and dementia in type 2 diabetes mellitus: insights into mechanisms, models, and therapeutics. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2025;8(8):2337-2352. doi: 10.1021/acsptsci.5c00086.
2. Chen X, Huang Y, Xiong X. Mechanisms underlying cognitive impairment and management strategies in type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2025; 16:1655768. doi: 10.3389/fendo.2025.
3. Cheng SM, Lee SD. Exercise training enhances BDNF/TrkB signaling pathway and inhibits apoptosis in diabetic cerebral cortex. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6740. doi: 10.3390/ijms23126740.
4. Jesmin S, Shima T, Soya M, Takahashi K, Omura K, Ogura K, Koizumi H, Soya H. Long-term light and moderate exercise intervention similarly prevent both hippocampal and glycemic dysfunction in pre-symptomatic type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022;322(3):E219-E230. doi: 10.1152/ajpendo.00326.2021.
5. Sadri I, Nikookheslat SD, Karimi P, Khani M, Nadimi S. Aerobic exercise training improves memory function through modulation of brain-derived neurotrophic factor and synaptic proteins in the hippocampus and prefrontal cortex of type 2 diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2024;23(1):849-858. doi: 10.1007/s40200-023-01360-9.
6. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Balistreri CR. A brief overview on BDNF-Trk pathway in the nervous system: a potential biomarker or possible target in treatment of multiple sclerosis? *Front Neurol*. 2022; 13:917527. doi: 10.3389/fneur.2022.917527
7. Toader C, Serban M, Munteanu O, Covache-Busuioc RA, Enyedi M, Ciurea AV, Tataru CP. From synaptic plasticity to neurodegeneration: BDNF as a transformative target in medicine. *Int J Mol Sci*. 2025;26(9):4271. doi: 10.3390/ijms26094271.
8. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1164-1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
9. He XP, Pan E, Sciarretta C, Minichiello L, McNamara JO. Disruption of TrkB-mediated phospholipase C γ signaling inhibits limbic epileptogenesis. *J Neurosci*. 2010;30(18):6188-6196. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5821-09.2010.
10. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2003;72(1):609-642. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629.
11. Zhong Y, Zhu Y, He T, Li W, Li Q, Miao Y. Brain-derived neurotrophic factor inhibits hyperglycemia-induced apoptosis and downregulation of synaptic plasticity-related proteins in hippocampal neurons via the PI3K/Akt pathway. *Int J Mol Med*. 2019;43(1):294-304. doi: 10.3892/ijmm.2018.3933.
12. Ye S, Xie DJ, Zhou P, Gao HW, Zhang MT, Chen DB, Qin YP, Lei X, Li XQ, Liu J. Huang-Pu-Tong-Qiao. Formula ameliorates the hippocampus apoptosis in dia-

- betic cognitive dysfunction mice by activating CREB/BDNF/TrkB signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021:5514175. doi: 10.1155/2021/5514175.
13. Numakawa T, Kajihara R. Roles of MAPKs, including those activated by BDNF/TrkB, and their contribution in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):984. doi: 10.3390/ijms27020984.
14. Mattson MP. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell*. 2007;6(3):337-350. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x.
15. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol*. 2010;25(2):237-258. doi: 10.14670/HH-25.237.
16. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoeckel LE, Holtzman DM, Nathan DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):168-181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185.
17. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-2243. doi: 10.2337/db14-0568.
18. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
19. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(2):89-98. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.006.
20. Ben Ezzdine L, Dhahbi W, Dergaa I, Ceylan HI, Guelmami N, Ben Saad H, Chamari K, Stefanica V and El Omri A. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: therapeutic mechanisms and clinical implications. *Front Neurosci*. 2025; 19:1502417. doi: 10.3389/fnins.2025.1502417
21. Abbasi S, Khaledi N, Askari H. High-intensity interval training increases the expression of hippocampal BDNF gene and decreases serum TNF- α in diabetic rats. *Med J Tabriz Univ Med Sci*. 2020;42(5):591-600.
22. Lang X, Zhao N, He Q, Li X, Li X, Sun C, Zhang X. Treadmill exercise mitigates neuroinflammation and increases BDNF via activation of SIRT1 signaling in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Brain Res Bull*. 2020;165:30-39. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.09.015.
23. Hu J, Cai M, Shang Q, Li Z, Feng Y, Liu B, Xue X, Lou S. Elevated lactate by high-intensity interval training regulates hippocampal BDNF expression and the mitochondrial quality control system. *Front Physiol*. 2021; 12:629914. doi: 10.3389/fphys.2021.629914.
24. Mielniczek M, Aune TK. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on brain-derived neurotrophic factor levels: a systematic review. *Brain Sci*. 2024;15(1):34. doi: 10.3390/brainsci15010034.
25. Martinez-Huenchullan SF, Ban LA, Olaya-Agudo LF, Maharjan BR, Williams PF, Tam CS, McLennan SV, Twigg SM. Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insu-

- lin-sensitive tissues in high-fat-fed mice. *Front Physiol.* 2019;10:459. doi: 10.3389/fphys.2019.00459.
26. Jamali A, Shahrbanian S, Morteza Tayebi S. The effects of exercise training on BDNF in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):633-643. doi: 10.1007/s40200-020-00529-w.
27. Rahmati-Ahmadabad S, Rostamkhani F, Meftahi GH, Shirvani H. Comparative effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on soleus muscle fibronectin type III domain-containing protein 5, myonectin and glucose transporter type 4 gene expressions: a study on the diabetic rat model. *Mol Biol Rep.* 2021; 48(8): 6123-6129. doi: 10.1007/s11033-021-06633-1
28. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Fouladi M, Asghari AA. Diabetic cardiomyopathy in rats was attenuated by endurance exercise through the inhibition of inflammation and apoptosis. *Heliyon.* 2024;10(1): e23427. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23427.
29. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Lanctôt KL. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *Eur J Neurosci.* 2017;46(1):1635-1646. doi: 10.1111/ejn.13603.
30. Saucedo Marquez CM, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum brain-derived neurotrophic factor levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119(12):1363-1373. doi: 10.1152/jappphysiol.00126.2015.
31. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):841. doi: 10.3390/ijms21030841.
32. Romero Garavito A, Díaz Martínez V, Juárez Cortés E, Negrete Díaz JV, Montilla Rodríguez LM. Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Front Neurol.* 2025;15:1505879. doi: 10.3389/fneur.2024.1505879.
33. Małczyńska-Sims P, Chalimoniuk M, Sulek A. The effect of endurance training on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in Healthy People and Parkinson's Disease. A Narrative Review. *Front Physiol.* 2020; 11:578981. doi: 10.3389/fphys.2020.578981.
34. Esvald EE, Tuvikene J, Sirp A, Patil S, Bramham CR, Timmusk T. CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons. *J Neurosci.* 2020;40(7):1405-1426. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0367-19.2019.
35. Torma F, Gombos Z, Jokai M, Takeda M, Mimura T, Radak Z.. High-intensity interval training and molecular adaptive response of skeletal muscle. *Sports Med Health Sci.* 2019;1(1):24-32. doi: 10.1016/j.smhs.2019.08.003.
36. Nosheny RL, Belichenko PV, Busse BL, Weissmiller AM, Dang V, Das D, Fahimi A, Salehi A, Smith SJ, Mobley WC. Increased cortical synaptic activation of TrkB and downstream signaling markers in a mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis.* 2015; 77:173-190. doi: 10.1016/j.neurobiol.2015.07.015.

- 10.1016/j.nbd.2015.02.022.
37. Ola MS, Nawaz MI, El-Asrar AA, Abouam-moh M, Alhomida AS. Reduced levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2013; 33(3):359-367. doi: 10.1007/s10571-012-9901-8.
38. Atakan MM, Li Y, Koşar ŞN, Turnagöl HH, Yan X. Evidence-based effects of high-intensity interval training on exercise capacity and health: a review with historical perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7201. doi: 10.3390/ijerph18137201.
39. Quan X, Chen W, Liang C, Jia Y, Wang Y, Luo H, Wang J. Downregulation of BDNF-TrkB signaling may contribute to the colonic motility disorders in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(11): e14647. doi: 10.1111/nmo.14647.
40. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649-659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
41. O'Brien B, Evans S, Worn R, Lavender A, Bell L, Cover T. High-intensity interval training and its impact on brain-derived neurotrophic factor: a potential mechanism to reduce early onset dementia. *Med Hypotheses*. 2025; 202:111725. DOI: 10.1016/j.mehy.2025.111725.