



تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بر بیان ژن‌های BDNF و GCSF بافت هیپوکمپ موش‌های دیابتی نوع دوم

وحید آقاجانی گیاشی: دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 حسین عابد نطنزی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (✉ نویسنده مسئول) abednazari@gmail.com
h-abednatanzy@sbiau.ac.ir
 فرشاد غزالیان: دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 شهرام سهیلی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شهرقدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین تناوبی شدید،
 عصاره آویشن،
 هیپوکمپ،
 دیابت نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱
 تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۲/۰۶

زمینه و هدف: شیوع دیابت نوع دو به علت تغییر در سبک زندگی، افزایش شیوع چاقی و کاهش فعالیت بدنی؛ بطور چشمگیری در حال افزایش است. هدف از این پژوهش تعیین تأثیر تمرین تناوبی شدید و عصاره آویشن بر بیان ژن‌های BDNF و GCSF بافت هیپوکمپ موش‌های دیابتی نوع دوم بود.

روش کار: برای انجام تحقیق کاربردی حاضر ۳۶ سر رت نر ویستار ۴ هفته‌ای (110 ± 20 گرم) انتخاب و بعد از دو هفته آشنایی و رسیدن به وزن حدود 190 ± 20 گرم، به مدت ۵ ماه با رژیم پر چرب (۴۵ تا ۶۰ درصد چربی) تغذیه شدند. و پس از رسیدن به میانگین وزنی حدود 407 ± 50 گرم و به منظوری دیابتی شدن، ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن STZ به شیوه تزریق درون صفاقی به آنها تزریق شد. سپس رت‌های دیابتی شده بطور تصادفی به ۴ گروه (کنترل دیابتی ۶ سر، تمرین هوازی تناوبی ۸ سر، آویشن ۴ سر و تمرین-آویشن ۷ سر) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرین تناوبی و تمرین-آویشن، تمرین هوازی شدید تناوبی را با شدت ۳۰ تا ۳۶ متر در دقیقه (۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) ۱۵ تا ۳۳ دقیقه در هر جلسه و ۵ جلسه در هفته برای مدت دو ماه (۸ هفته) انجام دادند. گروه‌های مصرف آویشن و مصرف آویشن-تمرین مقدار ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی را بصورت حل شده در آب مقطر ۵ روز در هفته قبل از تمرین بصورت گاواژ دهانی مصرف کردند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بیان ژن‌های BDNF و GCSF بافت هیپوکمپ مغز موش‌ها در گروه‌های تمرین، آویشن و تمرین-آویشن افزایش معنی داری یافت ($P=0/001$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج توصیه می‌شود افراد دیابتی جهت بهبود وضعیت جسمی و زندگی از تمرینات تناوبی با شدت بالا زیر نظر متخصص استفاده کنند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Aghajani Giashi V, Abednatanzy H, Ghazalian F, Soheily S. The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Extract on the Expression of BDNF and GCSF Genes in the Hippocampal Tissue of Type 2 Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2025;(26 Apr);32.12.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Extract on the Expression of BDNF and GCSF Genes in the Hippocampal Tissue of Type 2 Diabetic Rats

Vahid Aghajani Giashi: PhD Student, Department Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Hossein Abednatanzi: Assistant Professor, Department Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding Author) abednazari@gmail.com, h-abednatanzy@srbiau.ac.ir

Farshad Ghazalian: Associate Professor, Department Physical Education and Sport Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Shahram Soheily: Department of Physical Education and Sport Sciences, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Regular exercise with moderate intensity with low and continuous production of free radicals through production in mitochondria and activation of the inflammatory system and macrophages and anti-inflammatory defense system increases the adaptability of antioxidant defense and increases the repair proteins of the body, which causes establishing a balance between oxidative stress and antioxidant defense. As a result, the damage to the tissues and cells of the organs is reduced, and in addition, the repair proteins remove the substances resulting from oxidative stress in the damaged tissues (3). The results of recent studies point to the effectiveness of high-intensity interval training (HIIT) on various biological aspects, and its benefits include improving factors such as: aerobic and anaerobic fitness, cardiovascular factors, lipid profile, reducing Weight, maintenance of muscle mass, increased mitochondrial biogenesis, 4-GLUT and insulin sensitivity were noted (4).

Along with exercise and its beneficial effects, the use of herbal supplements can also be effective. At the same time, the use of nutritional factors and the use of antioxidant supplements as a treatment method to increase the antioxidant conditions or clean up free radicals has attracted a lot of attention (9). It has been observed that thymol and carvacrol present in thyme extract, like flavonoids and other polyphenols, are involved in antioxidant activities. Rosmaritic acid from hydroxycinnamic derivatives and flavonoid compounds performs important antioxidant activities in laboratory conditions by inhibiting the formation of iron superoxide anion and lipid peroxidation in microsomal and mitochondrial systems. In addition, thymol in thyme has antioxidant activity by neutralizing 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical (10).

Methods: To conduct the present experimental and applied research, 36 4-week-old male Wistar rats were selected in the weight range of 110 ± 20 grams and were kept for two weeks with the aim of getting to know the environment and reached about 190 ± 20 grams. After the rats became obese and reached an average weight of 407 ± 50 grams, 25 mg/kg STZ was injected intraperitoneally to create a type 2 diabetes model. One week after the induction of diabetes, fasting blood glucose was measured and blood sugar above 150 to 400 mg/dL was considered as a criterion to ensure that the mice had type 2 diabetes. Then type 2 diabetic rats were divided into 4 groups (diabetic control 6, aerobic exercise 8, thyme 4 and exercise-thyme 7). The experimental group of intermittent training and exercise-thyme performed intense intermittent aerobic training with an intensity of 30 to 36 meters per minute (80 to 95% of maximum oxygen consumption) 15 to 33 minutes per session and 5 sessions per week for a period of two months (8 weeks) did.

The experimental groups of thyme consumption (thyme and thyme-exercise) consumed 200 mg/kg of hydroalcoholic extract of Shirazi thyme dissolved in distilled water 5 days a week before exercise by oral gavage. At the end of the training period and 48 hours after the last training session of the experimental training groups and after 12 hours of fasting, the rats were anesthetized and sacrificed with ether anesthetic and the brain was removed to examine the expression of the desired genes. Finally, descriptive statistics and Benferoni's one-way and

Keywords

Intense Interval Training,
Thyme Extract,
Hippocampus,
Type 2 Diabetes

Received: 01/03/2025

Published: 26/04/2025

post hoc analysis of variance tests and two-factor test and determining the effect size index were used to statistically analyze the data at a significance level of $p \geq 0.05$.

Results: The results showed that high-intensity interval training, thyme extract and exercise-thyme had a significant effect on BDNF gene expression in the hippocampus of the brain. As the information in Table 2 shows, the effect of intermittent exercise on BDNF gene expression in the brain hippocampus of the thyme extract group under study is significant. Examining the effect size indices shows that the effect size of the thyme extract group on BDNF gene expression in the brain hippocampus is greater than other groups. Also, the results of Benferroni's post hoc test showed that the changes in BDNF gene expression in the brain hippocampus tissue in the exercise-extract group and the extract group compared to the control group, as well as the exercise-extract group and the extract group were significant compared to the exercise group.

Another finding of the current research showed that high-intensity interval training, thyme extract and exercise-thyme had a significant effect on the level of GCSF gene expression in the hippocampus of the brain. It was also found that the effect of periodic training on GCSF gene expression in the brain hippocampus of the studied groups is significant. The effect of thyme extract on GCSF gene expression in hippocampal brain tissue of the studied groups is significant, and the interactive effect of exercise - thyme extract on GCSF gene expression in hippocampal brain tissue of the studied groups is not significant. Examining the effect size index shows that the effect size of intermittent training on GCSF gene expression in hippocampal brain tissue is greater than other groups. Finally, the results of Benferroni's post hoc test showed that the changes in GCSF gene expression in the brain hippocampus tissue in the exercise-extract group and the extract group and the exercise group were significant compared to the control group and also in the exercise-extract group compared to the extract group.

Conclusion: The results of the present study showed that the expression of the BDNF gene in the hippocampal tissue of rats in the experimental groups of exercise, thyme and exercise-thyme increased, and the changes were significant. As previously explained, HIIT is characterized by high-intensity, low-volume training sessions. Regarding exercise intensity, evidence in healthy rodents has shown that brain BDNF synthesis is higher in animals that perform high-intensity exercise compared to animals that perform low-intensity exercise and sedentary rodents (18).

The results of the present study showed that the expression of GCSF gene in the hippocampal tissue of rats increased in the experimental groups of exercise, extract and exercise-extract, which changes are significant. The increase in G-CSF level is related to the increase in C-kit protein level. Exercise also increases the level of G-CSF and other stem cell inducers by causing ischemia and low hypoxia in different tissues of the body, including the heart, and this increase can induce the stem cell to the tissue. Increase ischemia and hypoxia (27). Exercise with controlled intensities starts the regeneration of cardiac myocytes by increasing the expression of growth factors and subsequently activates the differentiation of C-Kit; this causes the production of new heart cells. Investigations have shown that even one session of sports activity with an effective intensity increases the amount of stem cell summoners and even the stem cell itself in the peripheral blood circulation (22). It seems that these acute responses were probably caused by changes in cytokines such as 6-IL and G CSF and growth factors and other parameters such as Ft SDF (28).

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Aghajani Giashi V, Abednatanzi H, Ghazalian F, Soheily S. The Effect of High-Intensity Interval Training and Thyme Extract on the Expression of BDNF and GCSF Genes in the Hippocampal Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Razi J Med Sci.* 2025(26 Apr);32.12.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

***This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

مقدمه

طی سه دهه اخیر، چاقی به عنوان یک مشکل سلامتی همه گیر، باعث افزایش خطر ابتلاء به دیلیت نوع ۲ شده است. چاقی منجر به تعدادی از اختلالات متابولیک شامل استرس اکسیداتیو سلولی و مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد سلول های B پانکراس ناشی از چربی، التهاب سلولی، تغییر آزادسازی فاکتور تغذیه ای و اختلال در سیگنال دهی پروتئین تیروزین فسفاتاز می شود. با توجه به افزایش حضور و مشارکت پیش رونده عوامل خطر مانند چاقی برای اختلالات متابولیک دیابت نیز با سرعت تصاعدی در حال رشد است. مجامع بین المللی دیابت تخمین زده است که تا سال ۲۰۳۰ در حدود ۵۵ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می دهد (۱).

همسو با گسترش بیماری ها مطالعات بسیار وسیعی از سوی پژوهشگران مختلف در سراسر جهان در زمینه تاثیر انواع رویکردهای دارویی و غیردارویی در مهار و یا تخفیف برخی از شاخص های مرتبط با پدیده استرس اکسایشی و ضد اکسایشی صورت گرفته است (۲). ورزش منظم با شدت متوسط با تولید کم و مداوم رادیکال های آزاد از طریق تولید در میتوکندری ها و فعال سازی سیستم التهابی و ماکروفاژها و سیستم دفاع ضدالتهابی باعث افزایش سازگاری دفاع ضد اکسایشی و افزایش پروتئین های ترمیمی بدن شده که این امر باعث ایجاد تعادل بین استرس اکسایشی و دفاع ضد اکسایشی می شود. در نتیجه آسیب به بافت ها و سلول های اندام ها کاهش می یابد و علاوه بر این پروتئین های ترمیمی باعث حذف مواد حاصل از استرس اکسایشی در بافت های آسیب دیده می گردد (۳). نتایج مطالعات اخیر، بر اثربخشی تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر جنبه های مختلف زیستی اشاره دارد و از فواید آن می توان به بهبود عواملی مانند: آمادگی هوازی و بی هوازی، عوامل قلبی - عروقی، نیمرخ لیپیدی، کاهش وزن، حفظ توده عضلانی، افزایش بیوزن میتوکندریایی، GLUT-۴ و حساسیت انسولین اشاره کرد. به علاوه، با توجه به نقش سایتوکاین ها در مقاومت انسولین، نتایج برخی از مطالعات حاکی است که پاسخ سایتوکاین های التهابی متعاقب تمرینات HIIT غیر معنادار است (۴). برخی

دیگر، حتی به تداخلات ساز و کارهای بیان پروتئین عضلانی (مانند: AMPK و E-Bp1 4) اشاره دارند (۵). از طرفی برخی محققان ادعا کرده اند، انجام تمرین مقاومتی به تنهایی و یا در ترکیب با سایر مداخلات ورزشی می تواند باعث کاهش توده چربی بدنی و همچنین نیمرخ لیپیدی و حساسیت انسولین شود (۶). این نوع تمرینات از طریق افزایش توده عضلانی تأثیرات مثبتی بر مصرف انرژی بالا و مقاومت انسولین دارد، همچنین از طریق کاهش سنتز اسیدهای چرب و تحریک اکسیداسیون لیپید منجر به پیشرفت متابولیسم چربی می شود (۷). در صورتی که نتایج متناقضی در این زمینه گزارش شده است (۸) با این وجود، اطلاعات محدودی در زمینه تأثیر تمرین HIIT وجود دارد.

در کنار ورزش و لثرات مفید آن، استفاده از مکمل های گیاهی نیز می تواند اثر بخش باشد. در عین حال به کارگیری عوامل تغذیه ای و استفاده از مکمل های آنتی اکسیدانی به عنوان یک روش درمانی در افزایش شرایط ضد اکسایشی و یا پاکسازی رادیکال های آزاد توجه فراوانی را به خود معطوف داشته است (۹). آویشن از قدیمی ترین ترین گیاهان دارویی جهان و متعلق به تیره نعناعیان و حاوی ترکیبات تانن، فلاونوئید، ساپونین و مواد تلخ و ترکیب فنولی به نام تیمول، کارواکرول، پاراسمین، لینالول، سینئول، ترپنوئید، گلیکوزید، کافیک و رزمارینیک اسید می باشد. این گیاه دارای اثر نیرو دهنده، هضم کننده، ضداسپاسم، بادشکن، ضد قارچی، باکتریایی، ضد عفونی کننده، ضد تشنج، ضد کرم، ضد روماتیسم، خلط آور، آنتی اکسیدان می باشد. عصاره گیاه آویشن دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار بالایی باشد که علاوه بر کاهش چربی خون می تواند در مهار اکسیداسیون LDL نقش داشته باشد. عصاره آویشن می تواند به عنوان یک منبع آنتی اکسیدانی جهت تولید محصولات غذایی پایدار مورد استفاده قرار گیرد. مشاهده شده که تیمول و کارواکرول موجود در عصاره آویشن مثل فلاونوئید و دیگر پلی فنول ها در فعالیت های آنتی اکسیدانی درگیر می شوند. رزماریتیک اسید از مشتقات هیدروکسی سینامیک و ترکیبات فلاونوئید فعالیت های مهم آنتی اکسیدانی را در

بیان ژن‌های هیپوکمپ موش‌های چاق دیابتی تأثیر دارد؟

روش کار

برای انجام تحقیق آزمایشی و کاربردی حاضر ۳۶ سر رت نر ویستار ۴ هفته‌ای در دامنه وزنی 110 ± 20 گرم انتخاب و با هدف آشنایی با محیط برای دو هفته نگهداری شدند و به حدود 190 ± 20 گرم رسیدند. کلیه رت‌های مورد مطالعه در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دمای (22 ± 3) سانتی‌گراد، و رطوبتی در دامنه ۳۰ تا ۶۰ در آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران نگهداری شدند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها بر اساس کمیته اخلاقی حیوانات انجام شد. همه رت‌ها برای مدت ۵ ماه با رژیم پر چرب (۴۵ تا ۶۰ درصد چربی) خریداری شده از پژوهشکده زیست فناوری رویان تغذیه شدند. و پس از آنکه موش‌ها چاق شده و به میانگین وزنی حدود 407 ± 50 گرم رسیدند برای ایجاد مدل دیابتی نوع دو، ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن STZ به شیوه تزریق درون صفاقی به آنها تزریق شد. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بالای ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد. سپس موش‌های دیابتی نوع دو به ۴ گروه (کنترل دیابتی ۶ سر، تمرین هوازی تناوبی ۸ سر، آویشن ۴ سر و تمرین-آویشن ۷ سر) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرین تناوبی و تمرین-آویشن، تمرین هوازی شدید تناوبی را با شدت ۳۰ تا ۳۶ متر در دقیقه (۸۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) ۱۵ تا ۳۳ دقیقه در هر جلسه و ۵ جلسه در هفته برای مدت دو ماه (۸ هفته) انجام دادند (جدول ۱).

برنامه به‌صورت هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب شدید از سرعت ۳۰ تا ۳۶ متر در دقیقه (۸۰ تا ۹۵ درصد Vo_{2max}) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر

شرایط آزمایشگاهی با مهار تشکیل آنیون سوپر اکسید آهن و پر اکسیداسیون لیپید در سیستم‌های میکروزومی و میتوکندریایی انجام می‌دهد. علاوه بر این تیمول موجود در آویشن به وسیله خنثی سازی رادیکال ۲،۲-دیفینیل-۱-پیکریل هیدریزیل (DPPH) فعالیت آنتی اکسیدانی دارد (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند در بیمارانی که دیابت آنها کنترل نشده، سطح آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و آنتی اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E و α لیپوئیک اسید کاهش می‌یابد. عصاره آویشن می‌تواند برای کنترل دیابت و کاهش ریسک افزایش عوارض قلبی عروقی ناشی از بیماری‌های متابولیک استفاده گردد (۱۱). با این حال کوهی و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نتوانستند تأثیر معنادار عصاره آویشن با یا بدون آتروواستاتین را گزارش کنند (۱۲). درک ارتباط بین تمرین ورزشی، آویشن و کاهش آسیب کبدی برای سلامت عمومی مفید خواهد بود (۱۳).

چنانچه اثر بخشی و تأثیر تعاملی این نوع تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن جهت کاهش التهابات با دارا بودن خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بر کاهش علائم حافظه ناشی از بیماری دیابت در این مطالعه نشان داده شود ممکن است متخصصین امر را در جهت انتخاب برنامه ورزشی و تغذیه مناسب یاری رساند. اثر تعاملی تمرین تناوبی و مصرف عصاره آویشن نیز احتمال دارد بتواند در طراحی برنامه ورزشی متناسب با رژیم غذایی کمک کننده باشد. امید است نتایج حاصل از این پژوهش در علوم پزشکی و ورزشی به عنوان راهی نجات بخش در بهبود عوارض ناشی از دیابت و عوارض آلزایمر و بهبود حافظه مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین با توجه به کاستی‌های موجود در مطالعات پیشین و وجود تناقض در نتایج، درک ارتباط بین تمرین ورزشی، آویشن و کاهش عوارض ناشی از دیابت مانند آلزایمر برای سلامت عمومی مفید خواهد بود. بنابراین با توجه به کاستی‌های موجود در مطالعات پیشین، محقق در صدد پاسخگویی به این سوال است که آیا تمرین تناوبی و عصاره آویشن و تعامل این دو بر

پروتکل در جدول شماره دو آمده است. با توجه به پژوهش‌های انجام‌شده، ارتباط زیادی بین سرعت نوارگردان و VO_{2max} رت‌ها وجود دارد ($p < 0.05$ ، $r = 0.94-0.98$)؛ از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن، میزان VO_{2max} رت‌ها را برآورد کرد (۱۵). گروه‌های تجربی مصرف آویشن (آویشن و آویشن-تمرین) مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی آویشن شیرازی را بصورت حل شده در آب مقطر ۵ روز در هفته قبل از تمرین بصورت گاوآذ دهانی مصرف می‌کردند. با خاتمه دوره تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گروه‌های تجربی تمرینی و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی موش‌ها توسط ماده بی‌هوشی اتر بی‌هوش و قربانی شدند. در ادامه و پس از بیهوشی با اتر و خونگیری مستقیم از قلب رت‌ها قربانی شدند. مغز به دو نیمکره راست و چپ تقسیم شد. سپس از قسمت نیمکره راست مغز با استفاده از قاشق هیپوکمپ برداشته شده و سپس در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد. پس از وزن کردن هیپوکمپ با ترازوی دیجیتال، بافت داخل کرایو قرار گرفت و در نهایت داخل کپسول ازت قرار داده شد تا زمانی که نمونه‌ها به یخچال با دمای ۸۵ درجه منتقل شود. نهایتاً از آمار توصیفی و آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی بنفرونی و آزمون دوعاملی و تعیین

در دقیقه (۵۰ تا ۵۶ درصد VO_{2max}) و زمان ۱۵ تا ۳۳ دقیقه به‌صورت دویدن روی تردمیل انجام شد؛ به‌طوری‌که زمان دویدن از ۱۵ دقیقه در هفته اول به ۳۳ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت (جدول شماره یک). رت‌ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به‌منظور آشنایی با تردمیل سه روز در هفته با سرعت پنج متر در دقیقه با شیب صفر درصد با زمان ۱۰، ۱۲ و ۱۵ دقیقه روی تردمیل راه رفتند. گروه کنترل نیز در طول اجرای پروتکل به همین ترتیب روی تردمیل راه رفتند. برای تعیین سرعت حداکثر از پروتکل رودریگز و همکاران (۲۰۰۷) استفاده شد (۱۴). برای اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) به دلیل نبود دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش‌های انجام شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زیاد استفاده شد؛ به این ترتیب که هر دو هفته یک‌بار موش‌ها در یک وهله تمرینی پس از پنج دقیقه گرم‌کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت دو دقیقه شروع به دویدن کردند و هر سه دقیقه سه متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا اینکه هر کدام از موش‌ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی رسیدند، آن سرعت به‌عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته می‌شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵ درصد MERT لحاظ شد. خلاصه

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی

زمان کل (دقیقه)	شدت سرد کردن ۵ دقیقه	شدت تناوب اسرارحت	زمان تناوب استراحت	سرعت تناوب شدید	زمان تناوب شدید	تعداد تناوب شدید	شدت گرم کردن ۵ دقیقه	هفته
15	10m/min	16 m/min (50%)	1 min	30 m/min (80%)	2min	2 interval	10m/min	1&2.th
21	10m/min	18 m/min (52%)	1 min	32 m/min (85%)	2min	4 interval	10m/min	3&4.th
27	10m/min	20 m/min (54%)	1 min	34 m/min (90%)	2min	6 interval	10m/min	5&6.th
33	10m/min	22 m/min (56%)	1 min	36 m/min (95%)	2min	8 interval	10m/min	7&8.th

شاخص اندازه اثر جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها در سطح معناداری $p \leq 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا، عصاره آویشن و تمرین-آویشن بر بیان ژن BDNF در هیپوکمپ مغز اثر معناداری داشت. همانطور که اطلاعات جدول ۲ نشان می‌دهد تأثیر انجام تمرین تناوبی بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز گروه عصاره آویشن مورد مطالعه معنادار است. که بررسی شاخص‌های اندازه اثر نشان می‌دهد که اندازه اثر گروه عصاره آویشن بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است (جدول ۲).

همچنین نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد (جدول ۳) تغییرات بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه کنترل و نیز گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه تمرین معنی‌دار است.

یافته دیگر تحقیق حاضر نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا، عصاره آویشن و تمرین-آویشن بر میزان بیان ژن GCSF در هیپوکمپ مغز اثر معناداری داشت. همچنین مشخص شد که تأثیر انجام تمرین تناوبی بر بیان ژن GCSF بافت هیپوکمپ مغز گروه‌های مورد مطالعه معنادار است. تأثیر عصاره آویشن بیان ژن GCSF بافت هیپوکمپ مغز گروه‌های مورد مطالعه

معنادار است و تأثیر تعاملی تمرین - عصاره آویشن بر بیان ژن GCSF بافت هیپوکمپ مغز گروه‌های مورد مطالعه معنادار نیست. بررسی شاخص اندازه اثر نشان می‌دهد که اندازه اثر تمرین تناوبی بر بیان ژن GCSF بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است (جدول ۴).

نهایتاً نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد تغییرات بیان ژن GCSF بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین-عصاره و گروه عصاره و گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و نیز در گروه تمرین - عصاره نسبت به گروه عصاره معنی‌دار است (جدول ۵).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز موش‌ها در گروه‌های تجربی تمرین، آویشن و تمرین-آویشن افزایش که تغییرات آن معنی‌دار است. همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی نشان داد که تأثیر انجام تمرین تناوبی بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز گروه عصاره آویشن مورد مطالعه معنادار است. بررسی شاخص‌های اندازه اثر نیز نشان داد که اندازه اثر گروه عصاره آویشن بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد تغییرات بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ مغز در گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه

جدول ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی اثرات تمرین تناوبی و عصاره آویشن بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکمپ

منبع	F	سطح معنی‌داری	نتیجه	اندازه اثر	توان آزمون
تمرین تناوبی	۰.۶۵	۰.۴۲۹		۰.۰۳	۰.۱۲۰
عصاره آویشن	۱۳۶.۰۰۱	۰.۰۰۰۱	**	۰.۸۶۶	۱.۰۰۰
تمرین تناوبی و عصاره آویشن	۱.۱۱۳	۰.۳۰۳		۰.۰۵	۰.۱۷۲

جدول ۳- نتیجه آزمون تعقیبی جهت مقایسه اثر تمرین HIIT و عصاره آویشن بر بیان ژن BDNF

گروه	کنترل دیابتی	تمرین تناوبی	عصاره آویشن	تمرین و عصاره آویشن
کنترل دیابتی	M=1		P= 0.0001	P= 0.0001
تمرین تناوبی		M=1.3	P= 0.0001	P= 0.0001
عصاره آویشن			M= 3.05	
تمرین و عصاره آویشن				M=3.01

جدول ۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی اثرات تمرین تناوبی و عصاره آویشن بر بیان ژن GCSF

منبع	F	سطح معنی داری	نتیجه	اندازه اثر	توان آزمون
تمرین تناوبی	۳۹.۸۸۳	۰.۰۰۰۱	**	۰.۶۵۵	۱.۰۰۰
عصاره آویشن	۱۴.۰۰۷	۰.۰۰۰۱	**	۰.۴۰۱	۰.۹۴۷
تمرین تناوبی و عصاره آویشن	۱.۲۹	۰.۲۶۹		۰.۲۶۹	۰.۱۹۲

جدول ۵- نتیجه آزمون تعقیبی جهت مقایسه اثر تمرین HIIT و عصاره آویشن بر بیان ژن GCSF

گروه	کنترل دیابتی	تمرین تناوبی	عصاره آویشن	تمرین و عصاره آویشن
کنترل دیابتی	M=1	P= 0.0001	P= 0.03	P= 0.0001
تمرین تناوبی		M=5.41		
عصاره آویشن			M= 3.9	P=0.016
تمرین و عصاره آویشن				M=6.96

کنترل و نیز گروه تمرین - عصاره و گروه عصاره نسبت به گروه تمرین معنی دار است.

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) پروتئینی است که عمدتاً در نورون‌ها سنتز می‌شود. BDNF یک عضو پروتئینی از خانواده نوروتروفین‌ها است و در سیستم عصبی و اندام‌های محیطی مانند ماهیچه‌های اسکلتی یافت می‌شود (۱۶). در CNS، نورون‌ها منبع اصلی BDNF هستند و شواهد نشان می‌دهد که BDNF نقش کلیدی در فرآیندهای حافظه و یادگیری دارد (۱۷). علاوه بر این، شواهد مولکولی نشان می‌دهد که این نوروتروفین از طریق گیرنده‌های تیروزین کیناز (TrkB) تقویت طولانی مدت، نورون‌ز، رشد آکسونی و سیناپتوز را افزایش می‌دهد (۱۸). علاوه بر اثر موضعی BDNF در مغز، برخی از پژوهشگران پیشنهاد می‌کنند که مغز منبع اصلی گردش خون BDNF در حالت استراحت و در حین ورزش است (۱۹). در پیرامون، مطالعات انجام شده در بافت جوندگان و انسان نشان داده است که BDNF سایر مسیرهای فیزیولوژیکی مانند متابولیسم گلوکز و اکسیداسیون چربی را تنظیم می‌کند (۲۰).

همانطور که قبلاً توضیح داده شد، HIIT با دوره‌های تمرینی با شدت بالا و حجم کم مشخص می‌شود. با توجه به شدت ورزش، شواهد در جوندگان سالم نشان داده است که سنتز BDNF مغز در حیواناتی که تمرینات با شدت بالا انجام می‌دهند در مقایسه با

حیواناتی که تمرینات با شدت کم و جوندگان کم تحرک انجام می‌دهند، بیشتر است (۱۸). در یک مطالعه پژوهشگران از یک پروتکل آموزش مداوم استفاده کردند، زمان تمرین در هر دو مدل مشابه بود (تمرین با شدت کم و زیاد، ۳۰ دقیقه در هر جلسه)، به این معنی که ویژگی‌های HIIT به دست نیامده بود. شواهدی در مورد اثرات طولانی مدت HIIT بر سنتز BDNF در جوندگان وجود دارد (۲۱). ۳۰ جلسه HIIT در مقایسه با پروتکل تمرین مداوم و یک گروه کنترل به طور معنی داری باعث افزایش سطح BDNF (پروتئین) در مغز شد (۳). نویسندگان بحث کردند که HIIT غلظت پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) را در مغز افزایش داد و این مولکول‌ها می‌توانند سنتز BDNF را فعال کنند (۲۲). با این حال، اگرچه مقله قبلی یک اثر مثبت HIIT را بر BDNF نشان داد، نویسندگان یک ناحیه تشریحی خاص حساس به افزایش نوروتروفین به دنبال HIIT را گزارش نکردند. در نتیجه، دیگران با جزئیات بیشتری تأثیر HIIT بر BDNF در هیپوکامپ را ارزیابی کردند (۲۱). در مطالعه فریتاس و همکاران (۲۰۱۸)، ۳۶ جلسه HIIT باعث افزایش سطح BDNF در ناحیه هیپوکامپ موش‌های صحرایی سالم شد. با این حال، مکانیسم مولکولی مسئول افزایش سنتز BDNF در این مطالعه نشان داده نشد. در توافق با نتایج خود، نویسندگان پیشنهاد کردند که ۳۶ جلسه HIIT باعث

افزایش سطح BDNF و کاهش آسیب اکسیداتیو هیپوکامپ شد (۲۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن BDNF بافت هیپوکامپ مغز موش‌ها در گروه‌های تجربی تمرین و آویشن و تمرین-آویشن افزایش یافته که تغییرات آن معنی‌دار است. همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی نشان داد انجام تمرین تناوبی بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکامپ مغز گروه عصاره آویشن مورد مطالعه معنادار است. همچنین بررسی شاخص‌های اندازه اثر نشان می‌دهد که اندازه اثر گروه عصاره آویشن بر بیان ژن BDNF بافت هیپوکامپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است. مورواواساکا و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه اثرات یک مداخله ۹ هفته‌ای از چهار روش مختلف تمرین با شدت بالا (تمرین عملکردی با شدت بالا (HIFT)، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)، تمرین قدرتی با شدت بالا (HIPT) و تمرین استقامتی با شدت بالا (HIET)) بر غلظت استراحت فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) را بررسی کردند. ۳۲ فرد سالم با نمایه توده بدنی $25/55 \pm 2/35$ کیلوگرم بر متر مربع به طور داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند و به طور تصادفی در چهار گروه تمرینی قرار گرفتند. در طول نه هفته آنها سه جلسه تمرین در هفته را به مدت یک ساعت انجام دادند. BDNF قبل و بعد از GXT و Wnt در دو مرحله مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت: (مرحله ۰ - قبل از تمرین و مرحله ۹ - پس از نه هفته تمرین). در مرحله ۰، افزایش غلظت BDNF در HIFT ($P < 0.05$ ؛ $3/33$)، HIPT ($P < 0.05$ ؛ $3/36$) و HIIT ($P < 0.05$ ؛ $3/38$) پس از GXT مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا بود (۲۳).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن GCSF بافت هیپوکامپ مغز موش‌ها در گروه‌های تجربی تمرین، عصاره و تمرین-عصاره افزایش داشته که تغییرات آن معنی‌دار است. همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس دو عاملی نشان داد که تأثیر تمرین و عصاره آویشن بر بیان ژن GCSF بافت هیپوکامپ مغز گروه‌های مورد مطالعه معنادار است. که بررسی

شاخص‌های اندازه اثر نشان داد که اندازه اثر تمرین تناوبی بر بیان ژن GCSF بافت هیپوکامپ مغز از دیگر گروه‌ها بیشتر است. نتایج آزمون تعقیبی جهت تعیین محل تفاوت نیز نشان داد که تغییرات بیان ژن GCSF بافت هیپوکامپ مغز در گروه تمرین-عصاره و گروه عصاره و گروه تمرین نسبت به گروه کنترل و نیز در گروه تمرین - عصاره نسبت به گروه عصاره معنی‌دار است.

نتایج مطالعه حاضر نتایج پژوهش رجبی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که G-CSF از دو هفته پس فعالیت تناوبی شدید افزایش معنی‌داری پیدا کرده است. G-CSF یک گلیکوپروتئین است که به وسیله بافت‌های مختلف، اندوتلیوم و ماکروفاژها بر اثر تحریکات فیزیولوژیک ورزشی و یا پاتولوژیک به گردش خون رها می‌شود و در نتیجه می‌تواند سطح آن در بافت‌های مختلف از جمله قلب و مغز بر اثر گردش خون محیطی افزایش یابد (۲۴). همچنین نتایج رجبی و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که میزان پروتئین C-Kit بافت قلب در نتیجه دو هفته تمرین تناوبی شدید افزایش معنی‌دار دارد پروتئین C-kit یک گیرنده کینازی است که در سطح سلول‌های مختلف بدن و انواع سلول‌های بنیادی (C-kit و sca-1) یافت می‌شود و به عنوان یکی از مارک‌های سلول بنیادی شناخته شود. افزایش بیان پروتئین C-kit مهاجرت سلول‌های بنیادی را با فعال کردن MAPK 38 به انواع بافت‌ها از جمله قلب تسهیل می‌کند. سلول‌های بنیادی C-Kit اولین بار در قلب موش‌ها شناسایی شد. این سلول‌ها دارای ویژگی‌هایی از قبیل چند توانی و خود نوسازی هستند و می‌توانند باعث رشد سلول‌های قلبی و محافظت در برابر آسیب‌های احتمالی شود، حتی سلول‌های C-Kit توانایی قابل توجهی در ترمیم آسیب‌های قلبی ناشی از سکته قلبی، اختلال مزمن قلب، کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت ایسکمی ریپر فیوژن و بیماری‌های مادرزادی قلب دارد. (۲۴) همچنین مشخص شده است که این گیرنده‌ها به تنهایی می‌توانند از طریق فعال کردن مسیر Akt و ERK1/2 نیز میوسیت‌های قلب را در برابر آسیب‌های مختلف احتمالی محافظت کنند در

می‌رسد این پاسخ‌های حاد احتمالاً ناشی از تغییرات سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-6 و G-CSF و فاکتورهای رشدی و پارامترهای دیگری مثل Ft SDF بوده است (۲۸).

نتیجه‌گیری

تمرین تناوبی شدید اثر معنی‌داری بر بیان ژن BDNF و G-CSF دارد و می‌تواند از تحلیل بافت هیپوکامپ که بر اثر دیابت اتفاق می‌افتد، جلوگیری کند. گروه‌های دیابتی که تحت تاثیر تمرین تناوبی شدید قرار گرفتند دچار افزایش عوامل نورونزایی شده و این عامل احتمالاً از اثرات سازگاری تمرین تناوبی شدید در کاهش عوامل آپوپتوزی است. با این حال پژوهش‌های بسیاری لازم است تا نتایج فوق را در افراد دیابتی به اثبات برسانند. با کاهش عواملی همچون استرس اکسیداتیو، التهاب و همچنین افزایش ترشح نوروتروفین‌ها و نورونزایی، می‌توان به آثار سودمند فعالیت ورزشی در ساختار و عملکرد مغز، به خصوص هیپوکامپ دیابتی که در معرض آسیب است، دست یافت. استفاده از این نوع تمرین در افراد مبتلا به دیابت برای بهبود عملکرد استفاده شود، اما قبل از شروع، باید افراد از تمرینات سبک شروع کنند تا به سطحی از آمادگی برسند. استفاده از این نوع تمرین در افراد مبتلا به دیابت برای بهبود عملکرد استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری بود و با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1402.291 در کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تایید شد و نویسندگان این مقاله هیچ گونه تعارض منافی نداشتند. از تمام همکاران پژوهشی و پرسنل آزمایشگاهی تقدیر و تشکر می‌شود.

مشارکت نویسندگان

وحید آقاجانی گیاهی در نگارش رساله و مقاله و حسین عابد نطنزی در نگارش و ویراستاری رساله و مقاله و تجزیه و تحلیل آماری و فرشاد غزالیان در

زمان آسیب قلبی در بهبود و ترمیم ناحیه آسیب دیده کمک کند و همچنین مسیرهای رشد میوسیت‌های قلبی را نیز فعال کند (۲۵). یکی از این مسیرها، افزایش سطح G-CSF است (۲۶). بنابراین افزایش سطح G-CSF با افزایش سطح پروتئین C-kit رابطه دارد. تمرین ورزشی نیز از طریق ایجاد ایسکمی و هایپوکسی‌های کم در بافت‌های مختلف بدن و از جمله قلب موجب افزایش سطح G-CSF و دیگر فراخوانی کننده‌های سلول بنیادی می‌شود و این افزایش می‌تواند فراخوانی سلول بنیادی به بافت ایسکمی و هایپوکسی شده را افزایش دهد (۲۷). در این راستا الیسون و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی شنا منجر به افزایش نسبت قلب به وزن بدن و همچنین حجم میوسیت‌ها می‌شود؛ و تعداد سلول‌های بنیادی قلب گروه تمرین در دیواره بطنی ۵ برابر افزایش می‌یابد (۲۶). بیکر و همکاران افزایش توامان G-CSF و سلول‌های بنیادی عضلات اسکلتی را در اثر تمرین استقامتی نشان دادند و این افزایش را ناشی از زیاد شدن سایتوکاین‌های سرم افراد تمرین کرده دانستند. که نتایج این تحقیق با تحقیق حاضر که اثر تمرینات تناوبی شدید را بر غلظت بافتی G-CSF بررسی کرده است، مشابه بود. بنابراین می‌توان بیان کرد که علاوه بر بیان پروتئین C-kit در بافت قلب احتمالاً افزایش سطح G-CSF مهاجرت سلول‌های بنیادی به قلب شده و در نتیجه آن میزان سطح C-kit در بافت قلب افزایش یافته است. وارینگ و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که تحریک سلول‌های بنیادی قلب با ۴ هفته تمرین کنترل شده شدید افزایش می‌یابد و ۴ هفته بی‌تمرینی باعث از بین رفتن این اثر می‌شود (۲۷). تمرین با شدت‌های کنترل شده از طریق افزایش بیان فاکتورهای رشدی بازسازی میوسیت‌های قلب را آغاز کرده و متعاقب آن تمایز C-Kit را فعال می‌کند؛ که این موجب تولید سلول‌های جدید قلب می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که حتی یک جلسه فعالیت ورزشی با شدت موثر باعث افزایش مقدار فراخوانی کننده‌های سلول‌های بنیادی و حتی خود سلول بنیادی در گردش خون محیطی می‌شود (۲۲). به نظر

ویراستاری رساله و شهرام سهیلی در ویراستاری مقاله و رساله مشارکت داشتند.

References

1. Abbasi S, Khaledi N, Askari H. High intensity interval training increases the expression of hippocampus BDNF gene and decreases the serum $\text{tnf-}\alpha$ in Diabetic Rat. *Med J Tabriz Uni Med Sci*. 2020;42(5):591-600.
2. Clemente-Suárez VJ, Bustamante-Sanchez Á, Mielgo-Ayuso J, Martínez-Guardado I, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Antioxidants and sports performance. *Nutrients*. 2023;15(10):2371.
3. Afzalpour ME, Taherichadorneshin H, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav*. 2015;147:78-83.
4. José GN, Barbara MMA, Eduardo ZC, Jhenyfer R, Gustavo DF, José C RN. Impact of Long-Term High-Intensity Interval and Moderate Intensity Continuous Training on Subclinical Inflammation in Overweight/Obese Adults. *J Exer Rehab*. 2016;12(6):575-580.
5. Jackson JF, David J. Bishop, Evelyn Z, Aaron P. Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(11):R1297-311.
6. Cervantes J, Hernández J. Effect of High-Intensity and Concurrent Training in Body Composition in Costa Rican Overweight and Obese Women. *Arch Sports Med*. 2017;1(2):65-74.
7. Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of Aerobic Versus Resistance Exercise without Caloric Restriction on Abdominal Fat, Intrahepatic Lipid, and Insulin Sensitivity in Obese Adolescent Boys: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes*. 2012;61(11):2787-95.
8. Arslan E, Can S, Demirkan E. Effect of Short-Term Aerobic and Combined Training Program on Body Composition, Lipids Profile and Psychological Health in Premenopausal Women. *Sci Sports*. 2017;32(2):106-118.
9. Moghadam MH, Imenshahidi M, Mohajeri SA. Antihypertensive effect of celery seed on rat blood Pressure in chronic administration. *J Med Food*. 2013;16(6):558-63.
10. Agrawal R, Noble E, Vergnes L, Ying Z, Reue K, Gomez-Pinilla F. Dietary fructose aggravates the pathobiology of traumatic brain injury by influencing energy homeostasis and plasticity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:941-953.
11. Alvarez C, Ramirez-Campillo R, Henriquez-Olguin C, CastroSepulveda M, Carrasco V, Martinez C. Eight Weeks of Combined High Intensity Intermittent Exercise Normalized Altered Metabolic Parameters in Women. *Revista Med de Chile*. 2014;142(4):458-66.
12. Koochi-Hosseiniabadi O, Moini M, Safarpour A, Derakhshanfar A, Sepehrimanesh M. Effects of dietary Thymus vulgaris extract alone or with atorvastatin on the liver, kidney, heart, and brain histopathological features in diabetic and hyperlipidemic male rats. *Comp Clin Pathol*. 2015;10.
13. Rahim M, Ooi FK, Abdul Hamid WZ. Blood immune function parameters in response to combined aerobic dance exercise and honey supplementation in adult women. *J Traditional & Complementary Med*. 2017;7:166-171.
14. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen MC, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:38.
15. Rezaei R, Norshahi M, Bigdeli MR, Khodaghali F, Haghparsat A. Effect of eight weeks of continuous and interval intense aerobic exercise on VEGFR-2 and VEGF-A values in the brain tissue of wistar rats. *J Exerc Physiol Physical Activity*. 2015;8(2):1213-21.
16. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*. 1993;123:455-465.
17. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2011;108:3017-3022.
18. de Almeida AA, Gomes da Silva S, Fernandes J, Peixinho-Pena LF, Scorza FA. Differential effects of exercise intensities in hippocampal BDNF, inflammatory cytokines and cell proliferation in rats during the postnatal brain development. *Neurosci Lett*. 2013;553:1-6.
19. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R372-R377.
20. Jiménez-Maldonado A, de Álvarez-Buylla ER, Montero S, Melnikov V, Castro-Rodríguez E, Gamboa-Domínguez A. Chronic exercise increases plasma brain-derived neurotrophic factor levels, pancreatic islet size, and insulin tolerance in a TrkB-

- dependent manner. *PLoS One*. 2014;9:e115177.
21. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Behav*. 2018;184:6–11.
22. Bałkowiec-Iskra E, Vermehren-Schmaedick A, Balkowiec A. Tumor necrosis factor- α increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience*. 2011;180:322–333.
23. Murawska-Ciałowicz E, de Assis GG, Clemente FM, Feito Y, Stastny P, Zuwała-Jagiello J, Wolański P. Effect of four different forms of high intensity training on BDNF response to Wingate and Graded Exercise Test. *Sci Rep*. 2021;11(1):8599.
24. Rajabi H, Ghanimati R, Nasirinejad F, Ramezani F. The Effect of High Intensity Interval Training on the Levels of Myocardial G-CSF, G-CSFR and C-Kit Proteins in Male Rats. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;15(29):73-87.
25. Di Siena S, Gimmelli R, Nori SL, Barbagallo F, Campolo F, Dolci S, Pellegrini M. Activated c-Kit receptor in the heart promotes cardiac repair and regeneration after injury. *Cell Death Dis*. 2019;7(7):e2317-e2317.
26. Ellison GM, Torella D, Dellegrottaglie S, Perez-Martinez C, Perez de Prado A, Vicinanza C, Nadal-Ginard B. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. *Am Coll Cardiol*. 2019;58(9):977-986.
27. Waring CD, Henning BJ, Smith AJ, Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison GM. Cardiac adaptations from 4 weeks of intensity-controlled vigorous exercise are lost after a similar period of detraining. *Physiol Rep*. 2015;3(2):e12302.
28. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Craft S. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;22(2):569-579.