



## تأثیر ۸ هفته تمرین تناوبی و تداومی بر تغییرات سرمی عامل رشد عصبی مشتق از مغز و عامل رشدی شبه انسولینی موش‌های نر ویستار

مصطفی رحیمی: استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

مرضیه نوروزی: کارشناسی ارشد، قیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور، ایران

محمد رضا اسد: دانشیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه پیام نور، ایران

زهرا همتی فارسانی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم اجتماعی، دانشگاه اردکان، یزد، ایران (\* نویسنده مسئول)

hematyn.sport87@yahoo.com

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

تمرین تداومی،

تمرین تناوبی،

عامل رشد عصبی مشتق از مغز،

عامل رشد شبه انسولینی

**زمینه و هدف:** فعالیت بدنی فوایدی بر عملکرد شناختی دارد و برخی از شواهد نشان می‌دهد که عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) و عامل رشد شبه انسولینی (IGF1) در این اثر نقش دارد، لذا هدف از پژوهش حاضر مقایسه دو نوع فعالیت ورزشی استقامتی با شدت‌های مختلف بر میزان BDNF و IGF1 موش‌های نر ویستار بود.

**روش کار:** ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار تهیه و بصورت تصادفی بر اساس وزن به چهار گروه مساوی شش‌تایی تمرین تناوبی، تمرین تداومی، گروه کنترل پایه و گروه کنترل بدون تمرین تقسیم شدند. تمرین تناوبی شامل ۴ تا ۷ و هله یک دقیقه‌ای تمرین دویدن با سرعت‌های بالا از ۲۸ تا ۵۵ متر در دقیقه و سرعت پایین از ۱۵ تا ۳۰ متر در دقیقه و تمرینی تداومی با سرعت ۱۵ تا ۳۰ متر در دقیقه و مدت زمان هر جلسه ۱۵ تا ۶۰ دقیقه با استفاده از تردمیل چوندگان، پنج روز در هفته به مدت هشت هفته بود. بعد از دوره تمرین سطوح در گردش خون دو عامل BDNF و IGF-1 با روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و مقایسه بین گروهی از آزمون آنوای یک طرفه (one way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

**یافته‌ها:** یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، مقادیر IGF-1 سرمی پس از ۸ هفته، در گروه‌های تمرین ورزشی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ( $P=0/001$ ) و مقادیر BDNF سرم، در گروه‌های تحقیق تفاوت معنی‌داری با هم نداشت ( $P=0/93$ ).  
**نتیجه‌گیری:** می‌توان نتیجه گرفت که هشت هفته تمرین تناوبی و تداومی باعث عدم تغییر BDNF، و کاهش IGF-1 شد. بنابراین تمرینات با مدت طولانی‌تر برای بهبود وضعیت شناختی پیشنهاد می‌شود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Rahimi M, Nowroozi M, Asad MR, Hemati Farsani Z. Effects of 8-week Interval and Continuous Training on Brain-Derived Neurotrophic (BDNF) and Insulin-like Growth-1 (IGF-1) in Wistar Male Rat. Razi J Med Sci. 2021;28(10):1-11.

\*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.

## Effects of 8-week Interval and Continuous Training on Brain-Derived Neurotrophic (BDNF) and Insulin-like Growth-1 (IGF-1) in Wistar Male Rat

**Mostafa Rahimi:** Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

**Marzieh Nowroozi:** MSc of Exercise Physiology, University of Payam Noor, Iran

**Mohammad Reza Asad:** Associate Professor, Exercise Physiology, University of Payam Noor, Iran

**Zahra Hemati Farsani:** Assistant professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, Ardakan University, Ardakan, Iran (\* Corresponding author) [hematyn.sport87@yahoo.com](mailto:hematyn.sport87@yahoo.com)

### Abstract

**Background & Aims:** Physical activity is associated with a range of positive health outcomes, including fewer depressive symptoms. One plausible mechanism underlying these findings involves Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (1), a protein hypothesized to limit or repair the damage caused by stress. Physical activity increases expression of BDNF, which may enhance brain health (1). In addition, insulin-like growth factor (IGF1) is involved in neurogenesis and regulation of the BDNF gene, and is involved in the growth and differentiation of nerve cells (4). Therefore, one of the factors that may mediate the effects of physical activity and BDNF in the brain is IGF1. Physical activity can stimulate the production of IGF1 by increasing circulating growth hormone. This factor has different biological effects such as neurogenesis, memory effects and cognitive factors and other systemic effects (3). Therefore, it has been suggested that the increase in IGF1 due to physical activity leads to an increase in BDNF, thus increasing the amount of hippocampal synaptic flexibility and expression of molecules related to learning and cognitive functions with physical activity (4).

Studies on peripheral blood have been contradictory, with some studies reporting that BDNF increased after physical activity, others decreased, and some showed no significant change (14). On the other hand, a few study was found to measure the effect of intermittent and continuous exercise on serum IGF1 and BDNF levels. Therefore, in this study, we seek to answer the question of whether intense or intermittent exercise causes serum changes in IGF1 and BDNF in mice, and which exercise method can further influence these two factors.

**Methods:** This was an experimental study with a control group. The samples were 32 eight-week-old male Wistar rats. rats were randomly divided into 4 groups, as follows: moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT), and the baseline control group (C) and the eight weeks control group (C8w). Group C was killed and serum harvested at baseline, and group C8w was retained for eight weeks at the same time as the exercise groups, but did not participate in any exercise program.

The MICT group trained for 5 days a week for 8 weeks. The method was according to the training program (13). These exercises were performed for eight weeks and five sessions of running on a treadmill every week (14). BDNF and IGF-1 concentration was measured using an ELISA kit (BASTER kits made in the United States). Normal distribution of data was examined by the Shapiro-Wilk test. To examine the possible difference between groups, 1-way Analysis of Variance (ANOVA) and Tukey post hoc test were performed in SPSS. The significance level was set at  $P \leq 0.05$ .

**Results:** The results of statistical test showed that the amount of serum IGF-1 levels after MICT training significantly decreased compared to groups C ( $P = 0.00$ ) and C8w ( $P = 0.00$ ). Also, a significant decrease in this protein was observed after HIIT training compared to groups C ( $P = 0.03$ ) and C8w ( $P = 0.01$ ), but no significant difference was observed between the two groups of HIIT and MICT training. Regarding BDNF variable, protein levels after MICT and HIIT training did not change compared to group C ( $P = 0.99$  and  $P = 0.91$ ) and

### Keywords

Continuous Training,  
Interval Training,  
Brain-Derived Neural  
Growth Factor,  
Insulin-Like Growth  
Factor

Received: 01/08/2021

Published: 01/01/2022

C8w group ( $P = 0.99$  and  $P = 0.98$ ), respectively. There was also no significant difference in serum levels of BDNF protein after MICT and HIIT ( $P = 0.99$ ).

**Conclusion:** One of the findings of the present study was the change in BDNF blood circulation levels after exercise intervention, although this change was not statistically significant, but the smallest change in blood circulation levels of this nerve growth factor is clinically important. Because BDNF is one of the main modulators of brain adaptation. These results are similar to the findings of the research of Ives et al. (2016) and Abbaspoor et al. (2020) and with the results of studies by Kallies et al. (2019), Máderová et al. (2019), Church et al. (2016), Kang et al. (2020), Akbari-Fakhrabadi et al. (2021) and Žebrowska et al. (2020) disagree (18-25).

one of the reasons for the lack of change in BDNF levels is the intensity and duration of exercise that affects each individual, so that in rodents, an increase in hippocampal BDNF occurs when mice voluntarily ran about 3,000-10,000 meters a day on a treadmill. In addition to methodological issues, serum BDNF levels may vary due to circadian rhythms of cortisol or sex-dependent hormonal fluctuations and energy balance and nutritional variables (27). Therefore, future studies should consider the period of assessment of exercise-induced flexibility by evaluating short-term and long-term measures of growth factors, perfusion, volume, and memory.

Another finding of the present study was a significant change in serum IGF-1 levels after two exercise interventions. This means that a significant decrease in the levels of this growth factor was observed after MICT and HIIT training compared to the control groups. Changes in growth factors and adaptations in response to exercise can affect the type, intensity, duration, and frequency of exercise sessions. The present results are in agreement with the findings of Yalanda et al. (2019), Valipour et al. (2019), Ives et al. (2016), Žebrowska et al. (2020) and with the findings of Maass et al. (2016) and Johnson et al. (2020) is the opposite (18, 25, 27, 34-36)

A number of researchers have suggested that aerobic exercise stimulates the uptake of IGF-1 nerve growth factor into the bloodstream by cells in specific areas of the brain, such as the hippocampus (35, 37, 38). On the other hand, the type of exercise is very important in response to systemic growth factors such as IGF1 blood levels (39). Whether the increase in IGF1 blood levels is due to a decrease in IGF1 uptake from the bloodstream by the brain or a double increase in the production of this hormone from major sources of its production, such as the liver, is still unclear and needs further study.

However, since the present study did not investigate the expression of genes and tissue levels as well as changes in IGF1 receptors at the cellular level, These cases cannot be strongly cited in explaining the results and further studies are needed to elucidate the exact mechanisms of changes in this growth factor by simultaneously measuring gene expression, protein levels, and IGF1 receptors with exercise.

In general, it can be concluded that intermittent and continuous exercise significantly decreased IGF1 and also caused a non-significant increase in serum BDNF in male Wistar mice. Exercise as a physiological stress can play a vital role in the normal functioning of the brain by changing the growth factors of the environment and blood circulation. According to the available evidence on the ability of systemic IGF1 to cross the blood-brain barrier, small changes in the levels of this growth factor with exercise can be considered in the physiological adaptations of the brain to exercise. One of the limitations of the present study is the lack of study on the expression of BDNF gene in brain tissue. Also, recent studies show that brain health can be affected by physical activity and exercise. Therefore, it seems necessary to study sports interventions with different type, volume and duration of the present study on brain function and structure, as well as simultaneous examination of tissue and systemic levels of growth factors.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Rahimi M, Nowroozi M, Asad Mohammad R, Hemati Farsani Z. Effects of 8-week Interval and Continuous Training on Brain-Derived Neurotrophic (BDNF) and Insulin-like Growth-1 (IGF-1) in Wistar Male Rat. Razi J Med Sci. 2021;28(10):1-11.

\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

## مقدمه

فعالیت بدنی با اثرات مثبت فراوانی بر روی سلامتی بدن از جمله علائم افسردگی کمتر همراه است. یک مکانیزم قابل قبول که زیربنای این یافته هاست، شامل فاکتور نوروتروفیک رشد عصبی مشتق از مغز (Brain-derived neural growth factor - BDNF) است (۱) پژوهشگران گزارش کرده‌اند که BDNF آسیب ناشی از استرس را ترمیم می‌کند. فعالیت بدنی بیان BDNF را افزایش می‌دهد، که ممکن است سلامت مغز را افزایش دهد (۱). مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت بدنی ممکن است اختلالات ناشی از افزایش سن را کاهش دهد. از این رو، فعالیت بدنی به عنوان یک راهکار درمانی برای پیشگیری یا برگشت بیماری‌های تحلیل عصبی پیشنهاد شده است (۲).

و همان طور که می‌دانیم عوامل رشدی مانند نوروتروفین‌ها (Neurotrophins) که باعث ادامه حیات سلول‌های عصبی می‌شوند به عنوان عوامل نوروتروفیک شناخته شده‌اند. این عوامل از شروع مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های عصبی جلوگیری کرده و در نتیجه سبب ادامه حیات سلول‌های عصبی می‌شوند. نوروتروفین‌ها همچنین باعث تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های عصبی می‌شوند. اگرچه بخش اعظم سلول‌های عصبی در پستانداران در دوران جنینی شکل می‌گیرد، اما بخشی از مغز بزرگسالان در فرایندی به نام نرون‌زایی، قابلیت رشد سلول‌های عصبی جدید از سلول‌های بنیادی را دارد که یکی از فعال‌ترین نوروتروفین‌ها BDNF است (۳) در حقیقت، BDNF در تنظیم و رشد نورون‌ها در بسیاری از مناطق مغز و همچنین مقاومت در برابر آسیب عصبی نقش مهم نظارتی دارد. علاوه بر این، فاکتور رشد شبه انسولین (Insulin-like growth factor-1) (IGF1) مربوط به نورون‌زایی و تنظیم ژن BDNF است و در رشد و تمایز سلول‌های عصبی نقش دارد (۴). بنابراین یکی از فاکتورهای که ممکن است اثرات فعالیت بدنی و BDNF در مغز را واسطه‌گری کند، IGF1 است. فعالیت بدنی با افزایش هورمون رشد در گردش خون می‌تواند تولید IGF1 را تحریک کند. این فاکتور اثرات بیولوژیک متفاوتی مانند نرون‌زایی، تأثیر بر حافظه و موارد مرتبط با عوامل شناختی و اثرات سیستمیک

دیگر دارد (۳) بنابراین پیشنهاد شده است که افزایش IGF1 ناشی از فعالیت بدنی منجر به افزایش BDNF می‌شود، در نتیجه با انجام فعالیت بدنی میزان انعطاف‌پذیری سیناپسی هیپوکمپ و بیان مولکول‌های مرتبط با یادگیری و کارهای شناختی افزایش می‌یابد (۵).

مثلا در مطالعات انجام شده در این زمینه، ولی پور و همکارانش (۱۳۹۷) در پژوهش خود بر روی ۱۰ نفر سالمندان مرد و زن به این نتیجه دست یافتند که یک جلسه تمرین دایره‌ای به طور معناداری غلظت سرمی BDNF افزایش و IGF1 کاهش می‌دهد (۶). روسا (Rosa) و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین طولانی‌مدت باعث کاهش معنی‌داری در سطح استراحتی BDNF سرمی در گروه‌های میانسال و جوان تمرین کرده شد و سطح BDNF به طور معکوس با ساعات هفتگی ورزش ارتباط داشت (۷) و از طرفی شدت تمرین از دیگر عوامل تأثیرگذار بر مقادیر BDNF است که با سرعت نوارگردان و میزان  $VO_{2max}$  تعیین می‌شود (۸). به طور مثال، آنتونس (Antunes) و همکاران (۲۰۲۰) بیان کردند که به نظر می‌رسد ورزش با شدت زیاد در کوتاه مدت در افزایش غلظت BDNF کارآمدتر است و سطح آمادگی جسمانی بر این پاسخ تأثیر می‌گذارد، زیرا افراد سالم با سطح آمادگی جسمانی پایین به تمرین پاسخگوتر بودند (۹). همچنین در تحقیقی که کریمی‌پور و همکاران (۱۳۹۸) تاثیر تمرینات تناوبی شدید به مدت ۶ هفته را بر BDNF در دانشجویان پسر غیرفعال بررسی کردند، یافته‌ها نشان داد ۶ هفته تمرین تناوبی شدید می‌تواند با کاهش وزن و شاخص توده بدنی، سبب سازگاری نوروتروفینی و افزایش سطوح سرمی BDNF دانشجویان پسر غیرفعال شود (۱۰). در مقابل وسدی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که ۸ هفته تمرین استقامتی و فعالیت ورزشی تناوبی شدید باعث افزایش مقادیر BDNF هیپوکمپ شدند، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (۸). همچنین لئو (Luo) و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند که تمرینات تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرینات تداومی با شدت متوسط در بهبود افسردگی در موش‌ها از طریق افزایش نسبت BDNF و بهبود بیشتر انعطاف‌پذیری عصبی در

هیپوکامپ برتر بود (۱۱). از طرفی مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده‌اند که بعد از فعالیت بدنی شاهد افزایش BDNF در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ، قشر جلوی مغز، قشر حرکتی، سیتوم جانبی، مخچه، استریاتوم و آمیگدال هستیم (۱۲) اما چون مطالعات انجام شده بر روی خون محیطی متناقض بوده است، که برخی از مطالعات گزارش می‌کنند که BDNF بعد از فعالیت بدنی افزایش و برخی دیگر کاهش و برخی عدم تغییر معنی‌دار را نشان داده‌اند (۱۲). لذا در این مطالعه ما به دنبال پاسخ به این سؤال هستیم که آیا تمرینات تناوبی شدید و یا تداومی با شدت متوسط موجب تغییرات سرمی IGF1 و BDNF در موش‌ها می‌شوند و اینکه کدام شیوه تمرین می‌تواند این دو عامل را بیشتر تحت تأثیر قرار دهد؟

## روش کار

در پژوهش حاضر تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۳۵ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و حیوانات با سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته، دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. همچنین، موازین اخلاقی کار با حیوانات با تایید دانشگاه علوم پزشکی بقیه ... (عج) انجام گردید. کد اخلاق به شماره IR.BMSU.REC.1397.192 بود.

حیوان‌ها پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه با ترازوی دیجیتالی وزن‌گیری شدند و به صورت تصادفی بر اساس همسان‌سازی وزن اولیه موش‌ها به چهار گروه تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی شدید (HIIT) و گروه کنترل پایه (C) و گروه کنترل هشت هفته (C8w) تقسیم شدند. گروه C در شروع مطالعه کشته و سرم برداری شدند و گروه C8w همزمان با گروه‌های فعالیت

ورزشی به مدت هشت هفته نگهداری شدند، اما در هیچ برنامه فعالیت ورزشی شرکت نکردند و برای ایجاد شرایط یکسان پنج بار در هفته و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه برای سازگاری با محیط، بر روی نوارگردان بی‌حرکت قرار گرفتند.

**پروتکل تمرین تداومی:** حیوانات پس از دو هفته آشنا سازی (۶ جلسه)، به مدت ۸ هفته تمرین دویدن روی تردمیل را تجربه کردند. شدت تمرین در دوره آشنا سازی دویدن با سرعت های ۵، ۱۰، ۱۵ متر بر دقیقه و مدت زمان ۵، ۱۰، ۱۵ دقیقه بود. در این دوره موش‌های که تمرین نمی‌کردند و در مقابل دویدن مقاومت نشان می‌دادند از تمرین کنار گذاشته شدند (۵ موش صحرایی). برنامه تمرینی MICT در این مطالعه شامل ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین دویدن بر روی تردمیل بود. روش کار بدین صورت بود که در ابتدا موش‌های صحرایی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه گرم می‌کردند، سپس بر اساس برنامه تمرینی (جدول ۱) با سرعت و مدت مورد نظر تمرین می‌کردند و در پایان موش‌ها به مدت ۲ دقیقه با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه سرد کردن را اجرا می‌کردند. شیب دستگاه تردمیل در کل زمان اجرای پروتکل تمرین بر روی صفر درجه تنظیم شده بود. در هفته‌های ششم تا هشتم که مدت زمان برنامه تمرینی طولانی بود، دو وهله استراحتی یک دقیقه‌ای در فواصل معین طراحی شد. در ضمن همه برنامه‌های تمرینی در ساعت ۱۵ الی ۱۸ انجام می‌شد (۱۳).

**پروتکل تمرین تناوبی:** برنامه تمرین HIIT بر اساس اصول کلی این تمرینات طراحی شد (۱۴). این تمرینات نیز به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه تمرین دویدن بر روی تردمیل بر روی موش‌ها اجرا شد. در این پروتکل نیز گرم کردن و سرد کردن به ترتیب به مدت سه و دو دقیقه با سرعت‌های ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه انجام شد و برنامه اصلی HIIT مطابق با

جدول ۱- پروتکل تمرین استقامتی تداومی با شدت متوسط.

هفته ها	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
سرعت تمرین (متر / در دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۰
مدت تمرین (دقیقه)	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰	۴۰	۴۵	۵۰	۶۰

جدول ۲- پروتکل تمرین تناوبی شدید

تناوب آهسته		تناوب شدید		هفته‌های تمرین
سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد ست (یک دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	تعداد ست (یک دقیقه)	
۱۲-۱۵	۳	۲۸-۳۰	۴	اول
۱۲-۱۵	۴	۳۰-۳۲	۵	دوم
۱۲-۱۵	۴	۳۲-۳۵	۵	سوم
۱۵-۱۷	۵	۳۵-۴۰	۶	چهارم
۱۷-۲۰	۵	۴۱-۴۵	۶	پنجم
۲۰-۲۵	۶	۴۶-۵۰	۷	ششم
۲۰-۲۵	۶	۴۶-۵۰	۷	هفتم
۲۵-۳۰	۷	۵۰-۵۵	۸	هشتم

ساخت کشور آمریکا مورد اندازه گیری قرار گرفتند.

### تحلیل آماری

برای توصیف ویژگی های آزمودنی‌ها از آمار توصیفی و برای بررسی فرضیات پژوهش از آمار استنباطی در سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده گردید. برای مقایسه بین گروهی از آزمون آنوای یک طرفه (one way ANOVA) استفاده گردید و در ادامه برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۸ انجام شد.

### یافته‌ها

جدول ۳ تغییرات وزن موش‌های صحرایی را در گروه‌های مختلف مطالعه نشان می‌دهد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که مقدار سطوح سرمی IGF-1 پس از تمرین MICT نسبت به گروه C (P=۰/۰۰۱) و C8w (P=۰/۰۰۰) به طور معنی‌داری کاهش یافته است و همچنین کاهش معنی‌دار این پروتئین پس از تمرین HIIT نسبت به گروه C (۰/۰۳) پروتئین

جدول ۲ اجرا گردید. شیب دستگاه تردمیل در کل زمان اجرای پروتکل تمرین بر روی صفر درجه تنظیم شده بود

### روش‌های آزمایشگاهی

**خونگیری و جداسازی سرم:** ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین که موش‌ها به طور متوسط به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند خون گیری از قلب موش‌های صحرایی انجام شد. ابتدا موش‌ها با کتامین ۱۰ درصد تحت بیهوشی کامل قرار گرفتند (۱۵). سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و با استفاده از سرنگ، میزان ۵ سی‌سی خون به طور مستقیم از قلب حیوان کشیده شد. سپس خون هر حیوان داخل لوله مخصوص ریخته شد و با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ با ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه سرم جداسازی و در میکروتیوب‌های یک میلی‌لیتر ریخته و به فریزر ۸۰- درجه منتقل و تا زمان اندازه‌گیری در آنجا نگهداری شدند.

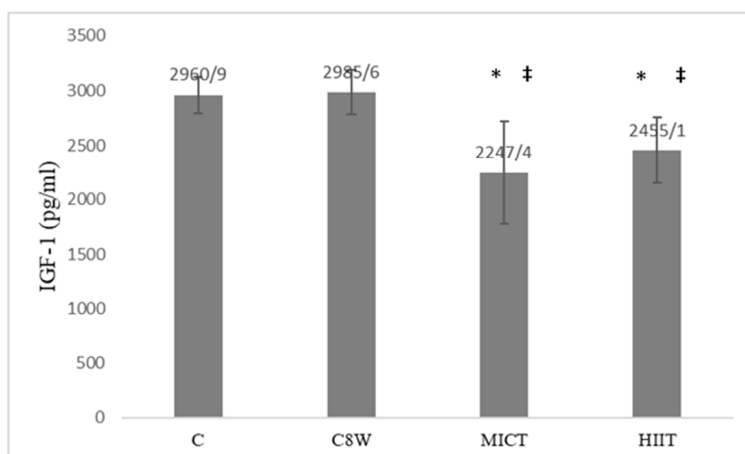
**سنجش سطوح IGF-1 و BDNF:** سطوح در گردش خون دو عامل IGF-1 و BDNF با روش الایزا و با استفاده از کیت‌های استاندارد شرکت BASTER

جدول ۳- وزن بدن موش‌ها در گروه‌ها

HIIT	MICT	C8W	C	گروه	متغیر
					زمان
۲۳۶/۹ ± ۸/۸۵	۲۳۴/۷ ± ۷/۶۴	۲۳۳/۴ ± ۷/۱۵	۲۳۷/۵ ± ۶/۸۷		وزن بدن (g)
۲۵۸/۴ ± ۱۱/۵	۲۴۱/۵ ± ۱۰/۳	۲۹۵/۸ ± ۸/۸	-----		پس از هشت هفته

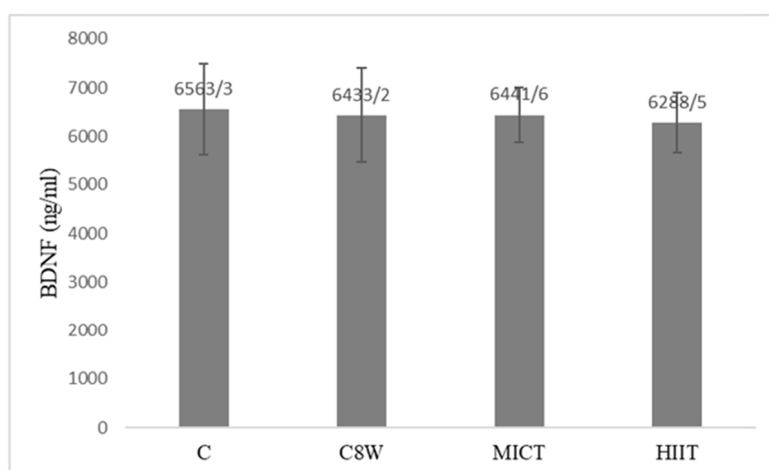
مقادیر به صورت میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده است. C: گروه کنترل، C8W: گروه کنترل ۸ هفته، MICT: گروه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT: گروه تمرین تناوبی شدید.





شکل ۱- تغییرات میزان IGF-1 سرمی در گروه‌ها

\* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل پایه. † تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ۸ هفته. C: گروه کنترل، C8W: گروه کنترل ۸ هفته، MICT: گروه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT: گروه تمرین تناوبی شدید.



شکل ۲- تغییرات سطح سرمی BDNF در گروه‌ها

C: گروه کنترل، C8W: گروه کنترل ۸ هفته، MICT: گروه تمرین تداومی با شدت متوسط، HIIT: گروه تمرین تناوبی شدید.

(شکل ۲).

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به پژوهش‌های موجود، فعالیت بدنی با افزایش بیان نوروتروفین‌ها مانند BDNF و IGF1 باعث بهبودی عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند (۱۶) به طوری که به نظر می‌رسد BDNF به عنوان یک مکانیزم تنظیمی مهم در رشد و تکامل نورون‌ها در بسیاری از مناطق مغز عمل می‌کند و IGF1 مربوط به نورون‌ز و تنظیم ژن BDNF است و در رشد و تمایز

C8W و ( $P = 0/01$ ) مشاهده شد، اما بین دو گروه تمرین HIIT و MICT تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).

نتایج آماری آزمون تعقیبی توکی در رابطه با متغیر BDNF، میزان سطوح پروتئین پس از تمرین MICT و تمرین HIIT به ترتیب نسبت به گروه C ( $P = 0/99$ ) و گروه C8W ( $P = 0/99$  و  $P = 0/98$ ) تغییر نکرده بود و همچنین تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی پروتئین BDNF پس از تمرین MICT و تمرین HIIT نسبت به هم مشاهده نشد ( $P = 0/99$ )

۷

مسائل روش‌شناختی، سطح سرمی BDNF ممکن است به دلیل ریتم شبانه‌روزی کورتیزول یا نوسانات هورمونی وابسته به جنس و تعادل انرژی و متغیرهای تغذیه‌ای متفاوت باشد (۲۷). از طرفی، برخلاف تغییرات عروقی و ساختاری هیپوکامپ که ممکن است در فعالیت‌های بدنی بلندمدت رخ دهد و این تغییرات طولانی‌تر و با دوام‌تر باشد، تأثیر ورزش بر روی BDNF سرم ممکن است سریع و زودگذر باشد (۲۷).

همچنین از آنجا که در مطالعه حاضر، بیان ژن BDNF در بافت مغز بررسی نکردیم، لذا تفاوت در سطوح اندازه‌گیری خود می‌تواند در نتایج تحقیق اثرگذار باشد. با این وجود در مطالعات دیگری نیز افزایش سطوح سیستمیک BDNF در رت‌های که فعالیت ورزشی (۲۸-۳۰) یا تمرین هوازی (۲۹) انجام داده بودند مشاهده شد. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که سطوح سیستمیک می‌تواند با فعالیت ورزشی (۳۱، ۳۲) و تمرین هوازی (۳۳) در انسان‌ها نیز افزایش یابد.

از طرفی ممکن است BDNF سرم نقش فیزیولوژیکی متفاوتی با BDNF پلاسما یا بافتی داشته باشد. این احتمال وجود دارد که ترکیبی از مکانیسم‌های مختلف وجود داشته باشد که از طریق آنها فعالیت بدنی منجر به سلامت عصبی شود. این مکانیسم‌ها ممکن است شامل افزایش جریان خون مغزی، تغییر در پاسخ‌های نورواندوکراین، تغییر در آزادسازی اندوکانابینوئید، انتقال‌دهنده عصبی و تغییرات ساختاری در سیستم عصبی مرکزی باشد (۱۲).

یکی دیگر از یافته پژوهش حاضر تغییر معنی‌دار سطوح IGF1 سرمی پس از دو مداخله ورزشی بود. بدین معنی که کاهش معنی‌داری در سطوح این عامل رشد پس از تمرین تداومی با شدت متوسط و تناوبی شدید نسبت به گروه‌های کنترل مشاهده شد. تغییرات عوامل رشد و سازگاری‌های ایجاد شده در این عوامل در پاسخ به تمرینات ورزشی می‌تواند متأثر از نوع، شدت، مدت و تواتر جلسات تمرین ورزشی باشد. نتایج حاضر با یافته‌های یالندا (Yolanda) و همکاران (۲۰۱۹)، ولیپور و همکاران (۱۳۹۷)، ایوز و همکاران (۲۰۱۶)، قبروسکا و همکاران (۲۰۲۰) موافق و با یافته‌های ماوس (Maass) و همکاران (۲۰۱۶) و

نورون‌ها نقش دارد (۱۷) و فعالیت بدنی به عنوان یک استرس فیزیولوژیک می‌تواند با تغییر در عوامل رشد محیطی واقع در خون در عملکرد طبیعی مغز نقش حیاتی داشته باشد. با توجه به اسناد موجود در خصوص توانایی عبور IGF1 سیستمیک از سد خونی مغزی، تغییرات اندک در سطوح این عامل رشد با ورزش می‌تواند در سازگاری‌های فیزیولوژیکی مغز مورد توجه قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود که افزایش BDNF که از طریق فعالیت بدنی میسر می‌شود، باعث افزایش شناخت و کاهش علائم بیماری‌های روانی می‌شود (۱۲).

از یافته‌های پژوهش حاضر تغییر در سطوح گردش خون BDNF پس از مداخله ورزشی بود، هرچند این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود، ولی کوچک‌ترین تغییر در سطوح گردش خون این عامل رشد عصبی از نظر بالینی حائز اهمیت است. چرا که BDNF از اصلی‌ترین تعدیل‌کننده‌های سازگاری مغز است. این نتایج با یافته‌های تحقیقات ایوز (Ives) و همکاران (۲۰۱۶) و عباسپور و همکاران (۲۰۲۰) مشابه و با نتایج مطالعات کالیس (Kallies) و همکاران (۲۰۱۹)، مادروا (Máderová) و همکاران (۲۰۱۹)، کرونچ (Church) و همکاران (۲۰۱۶)، کانگ (Kang) و همکاران (۲۰۲۰)، اکبری فخرآبادی و همکاران (۲۰۲۱)، قبروسکا (Żebrowska) و همکاران (۲۰۲۰) و اراضی و همکاران (۲۰۲۱) مخالف است (۱۸-۲۵).

یکی از عوامل مهم عدم مشاهده افزایش معنی‌دار سطوح BDNF در جریان خون، خروج BDNF از گردش خون و ورود آن به سیستم دستگاه عصبی و متعاقباً توسعه سلامت عصبی در افرادی است که به فعالیت بدنی می‌پردازند (۲۶). همچنین در توجیه این نتایج، می‌توان بیان کرد که احتمال دادند که شاید کل کار انجام گرفته به اندازه‌ای نبوده است که موجب تغییرات در پاسخ BDNF شود، به نظر می‌رسد محرک تمرینی باید از یک آستانه شدت و مدت لازم (اثر تعاملی شدت و حجم) برخوردار باشد تا بتواند افزایش غلظت BDNF را در پی داشته باشد (۲۶). به طوری که در جوندگان، افزایش BDNF هیپوکامپ هنگامی اتفاق می‌افتد که موش‌ها بطور داوطلبانه در حدود ۳۰۰۰-۱۰۰۰ متر در روز بر روی تردمیل دویدند. گذشته از



در تولید و یا افزایش در برداشت این عامل رشد با برنامه تمرینات ورزشی را پیشنهاد کرد.

با این وجود، از آنجا که در تحقیق حاضر میزان بیان ژن و سطوح بافتی و همچنین تغییرات در گیرنده‌های IGF1 در سطح سلول بررسی نشده است، نمی‌توان در تبیین نتایج به این موارد استناد قوی انجام داد و مطالعات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم‌های دقیق تغییرات این عامل رشد با اندازه‌گیری همزمان بیان ژن، میزان پروتئین و گیرنده‌های IGF1 با تمرینات ورزشی مورد نیاز است.

به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت تمرین تناوبی و تداومی باعث کاهش معنی‌دار IGF1 و افزایش غیر معنی‌دار BDNF سرم در موش‌های نر ویستار شد. ورزش به عنوان یک استرس فیزیولوژیک می‌تواند با تغییر در عوامل رشد محیط و در گردش خون در عملکرد طبیعی مغز نقش حیاتی داشته باشد. با توجه به اسناد موجود در خصوص توانایی عبور IGF1 سیستمیک از سد خونی مغزی تغییرات اندک در سطوح این عامل رشد با ورزش می‌تواند در سازگاری‌های فیزیولوژیکی مغز با ورزش مورد توجه قرار گیرد.

و از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم بررسی، بیان ژن BDNF در بافت مغز است و همچنین از آنجا که مطالعات اخیر نشان می‌دهند سلامت مغز می‌تواند متأثر از فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی باشد پس بنظر می‌رسد بررسی مداخله‌های ورزشی با نوع، حجم و مدت متفاوت از تحقیق حاضر بر روی عملکرد و ساختار مغز با بررسی همزمان سطوح بافتی و سیستمیک عوامل رشد ضروری می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بقیه ... (عج) به دلیل امکانات و تجهیزات مورد نیاز تشکر می‌نماییم

### References

1. Mata J, Thompson RJ, Gotlib IH. BDNF genotype moderates the relation between physical activity and depressive symptoms. *Health Psychol.*

جانسون (Johnson) و همکاران (۲۰۲۰) مخالف می‌باشد (۱۸، ۲۵، ۲۷، ۳۴-۳۶).

تعدادی از پژوهشگران عنوان کردند که ورزش هوازی سبب تحریک برداشت عامل رشد عصبی IGF-1 از جریان خون توسط سلول‌های نواحی خاصی در مغز از قبیل هیپوکمپ می‌شود (۳۵، ۳۷، ۳۸). از طرفی نوع تمرین در پاسخ عوامل رشد سیستمیک مانند سطوح خونی IGF1 اهمیت بسزایی دارد (۳۹). به طوری که برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی می‌تواند اثرات متفاوتی از تمرینات هوازی در سطوح عوامل رشد عصبی داشته باشد (۳۹). این موضوع که افزایش سطوح خونی IGF1 به دلیل کاهش برداشت IGF1 از گردش خون توسط مغز است یا افزایش مضاعف در تولید این هورمون از منابع اصلی تولید کننده آن مانند کبد، هنوز روشن نشده است و نیازمند مطالعات بیشتری است.

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر در خصوص کاهش سطوح خونی IGF1 به نظر می‌رسد نوع تمرین عامل تعیین کننده‌ای در تعیین تغییرات سیستمیک IGF1 باشد و پاسخ وابسته به نوع تمرینی را می‌توان در این فاکتور مشاهده کرد، با این وجود مطالعات بیشتری برای تایید فرضیه مورد نیاز است. به طوری که برخی مطالعات نشان دادند که تمرینات ورزشی هوازی منجر به کاهش IGF1 در گردش خون می‌شود (۴۰). مثلاً روزندال (Rosendal) و همکاران نشان دادند که این پاسخ کاهشی IGF1 معمولاً در شرایط کمبود انرژی و کاتابولیک بدن یافت می‌شود (۴۰) و از طرفی پژوهشگران اظهار می‌دارند که در واقع سازگاری IGF1 با تمرین ورزشی شامل دو فاز است، در فاز اول که پاسخ کاتابولیک ناشی از ورزش قوت دارد و اغلب در تمرینات کوتاه‌مدت ۸ هفته یا کمتر دیده می‌شود منجر به کاهش IGF1 می‌شود و فاز دوم که حالت آنابولیک پس از تمرین طولانی‌مدت (< ۸ هفته) نامیده می‌شود، منجر به افزایش فعالیت سیستم IGF می‌شود که یافته‌های مطالعات حیوانی نشان می‌دهد دوره‌های طولانی‌تر تمرین (۹ هفته) منجر به افزایش بیان ژن IGF1 در بافت عضلانی اسکلتی و گردش خون می‌شود (۴۰). همچنین از دلایل و مکانیزم‌ها توجه کننده تغییرات کاهشی IGF1 می‌توان کاهش

2010 Mar;29(2):130.

2. Zakavi I, Valipour A, Banihashemi Emam Ghaysi M, Bijani B, Eisazadeh R, Eisaz R. The Effect of Pilates Exercises on Serum BDNF Level in Elderly Men. *J Sport Biosci.* 2017;7(4):675-688.

3. Barari AR, Bashiri J, Rahimi AR, Mokhtari, E. The effect of endurance and circuit resistance training on serum brain-derived neurotrophic factor and cortisol in inactive male students: A randomized clinical trial. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2015;17.

4. Arazi H, Aliakbari H, Asadi A, Suzuki K. Acute Effects of Mental Activity on Response of Serum BDNF and IGF-1 Levels in Elite and Novice Chess Players. *Medicina.* 2019;55(5):189.

5. Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):285-93

6. Valipour Dehno 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. *Salmand: Iran J Ageing.* 2019; 13 (4) :428-439

7. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J, et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Sci Rep.* 2019 Mar 4;9(1):3337.

8. Vosadi E, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of Endurance and High-Intensity Interval Training (HIIT) on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Rat Hippocampus. *Sci J Ilam Univ Med Sci.* 2016 Jan 10;23(6):1-9.

9. Antunes BM, Rossi FE, Teixeira AM, Lira FS. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *Eur J Sport Sci.* 2020 Jan 2;20(1):43-50.

10. karimi por S, Bakhsheshi MF, Nayebe far S. The effect of 6 weeks of high-intensity interval training on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and body composition of inactive male students. *J Sabzevar Univ Med Sci.* 2020;27(5):700-707.

11. Luo L, Li C, Deng Y, Wang Y, Meng P, Wang Q. High-intensity interval training on neuroplasticity, balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Mar 1;28(3):672-82.

12. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163037.

13. Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis AN, Smuder AJ, Willis WT, Powers SK. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion

injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Mar 1;44(3):397-405.

14. Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, et al. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. *Eprim Clin Sci.* 2015;14:237.

15. tofighi A, mollazadeh H, Ghaderi Pakdel F. Effect of 12 weeks moderate intensity endurance training on BDNF levels in both sides of hippocampus and serum of male rats. *Stud Med Sci.* 2018; 29 (4) :282-294

16. Vega SR, Knicker A, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. *Hormone Metab Res.* 2010 Dec;42(13):982-6.

17. Jeon YK, Ha CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ Health Prev Med.* 2017;22(1):27.

18. Ives SJ, Norton C, Miller V, Minicucci O, Robinson J, O'Brien G, et al. Multi-modal exercise training and protein-pacing enhances physical performance adaptations independent of growth hormone and BDNF but may be dependent on IGF-1 in exercise-trained men. *Growth Hormone IGF Res.* 2017;32:60-70.

19. Abbaspoor E, Zolfaghari M, Ahmadi B, Khodaei K. The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth Hormone IGF Res.* 2020 Jun 1;52:101320.

20. Kallies G, Rapp MA, Fydrich T, Fehm L, Tschorn M, Terán C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;102:212-5.

21. Máderová D, Krumpolec P, Slobodová L, Schön M, Tirpáková V, Kovaničová Z, et al. Acute and regular exercise distinctly modulate serum, plasma and skeletal muscle BDNF in the elderly. *Neuropeptides.* 2019;78:101961.

22. Church DD, Hoffman JR, Mangine GT, Jajtner AR, Townsend JR, Beyer KS, et al. Comparison of high-intensity vs. high-volume resistance training on the BDNF response to exercise. *J Appl Physiol.* 2016 May 26;121(1):123-8.

23. Kang DW, Bressel E, Kim DY. Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Experim Gerontol.* 2020 Apr 1;132:110842.

24. Akbari-Fakhrabadi M, Najafi M, Mortazavian S, Memari AH, Shidfar F, Shahbazi A, Heshmati J. Saffron (*Crocus Sativus L.*), Combined with Endurance Exercise, Synergistically Enhances BDNF, Serotonin, and NT-3 in Wistar Rats. *Rep*

Biochem Mol Biol. 2021;9(4):426-34.

25. Żebrowska A, Sikora M, Konarska A, Zwierzchowska A, Kamiński T, Robins A, Hall B. Moderate intensity exercise in hypoxia increases IGF-1 bioavailability and serum irisin in individuals with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May;11:2042018820925326.

26. Neghabi M, Fazelzadeh M, Fallah Mohammadi Z. The Effect of a Period of Plyometric Training on the Levels of Homocysteine and BDNF in Active Men. *J Sport Biosci.* 2017;9(1):17-31.

27. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage.* 2016;131:142-54.

28. Vaynman S, Gomez-Pinilla F. License to run: exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. *Neurorehabil Neur Rep.* 2005;19(4):283-95.

29. Griffin EW, Bechara RG, Birch AM, Kelly AM. Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. *Hippocampus.* 2009;19(10):973-80.

30. Vaynman SS, Ying Z, Yin D, Gomez-Pinilla F. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF. *Brain Res.* 2006;1070(1):124-30.

31. Pilc J. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies. *J Physiol Pharmacol.* 2010;61(5):533-41.

32. Gomes da Silva S, Unsain N, Mascó DH, Toscano-Silva M, de Amorim HA, Silva Araújo BH, et al. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats. *Hippocampus.* 2012;22(2):347-58.

33. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59(Suppl 7):119-32.

34. 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. *Salmand: Iran J Ageing.* 2019;13(4):428-39.

35. Yolanda S, Mailani R, Prasetyo SR, Widayani NM, Juffry SK. Levels of Hippocampal, Liver, and Plasma Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) in Male Adult Rats Treated with Combination of Aerobic Exercise and Continuous Environmental Enrichment. *J Exerc Physiol Online.* 2019; 22(1):11-21

36. Johnson TK, Belcher DJ, Sousa CA, Carzoli JP, Visavadiya NP, Khamoui AV, Whitehurst M, Zourdos MC. Low-volume acute multi-joint

resistance exercise elicits a circulating brain-derived neurotrophic factor response but not a cathepsin B response in well-trained men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020;45(12):1332-8.

37. Trejo JL, Llorens-Martin MV, Torres-Alemán I. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol Cell Neurosci.* 2008;37(2):402-11.

38. Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci.* 2000;20(8):2926-33.

39. Cassilhas RC, Antunes HK, Tufik S, De Mello MT. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Percept Motor Skills.* 2010;110(1):265-76.

40. Rosendal L, Langberg H, Flyvbjerg A, Frystyk J, Ørskov H, Kjær M. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *J Appl Physiol.* 2002 1;93(5):1669-75.