

Research Paper

Superiority of Moderate-Intensity Continuous Training over High-Intensity Interval Training in Improving BDNF-Dependent Hippocampal Plasticity in Obese Sarcopenic Rats: Role of the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF Signaling Pathway

Simin Salkhord<sup>1</sup>, Mohammad Sajadian<sup>2\*</sup>, Shirin Zilaei Bouri<sup>3</sup>, Mohammadreza Tabandeh<sup>4</sup>

1. PhD Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

2. Assistant Professor of Physical Education and Sport Sciences, Department of Physical Education and Sport Sciences, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

3. Assistant Professor of Sport Sciences, Department of Sport Sciences, MaS.C., Islamic Azad University, Masjed Soleiman, Iran.

4. Professor of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan  
and read the article online



**Citation** Salkhord S, Sajadian M, Zilaei Bouri Sh, Tabandeh M. [Superiority of Moderate-Intensity Continuous Training over High-Intensity Interval Training in Improving BDNF-Dependent Hippocampal Plasticity in Obese Sarcopenic Rats: Role of the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF Signaling Pathway (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3): 259-269.

 <https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.572669.4133>

ABSTRACT

**Background and Objectives** The SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway plays a critical role in regulating neural plasticity and maintaining neuronal function and is activated in response to stimuli, such as physical exercise. This study aimed to compare the effects of moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on the protein expression of SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF Proteins in the hippocampus of obese sarcopenic rats.

**Subjects and Methods** In this experimental study, 10-week-old male Wistar rats (n = 12) were divided into four groups: healthy control (C), sarcopenic obese control (SO), SO+MICT, and SO+ HIIT. The sarcopenic obesity model was induced using a high-fat diet for 12 weeks. The training protocols were performed over a 15-months period, comprising a total of 40 training sessions. Protein expression in the hippocampus were measured using quantitative reverse transcription Western blot analysis and ELISA, and data were analyzed using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test.

**Results** Both exercise protocols significantly increased the protein expression of the SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF genes compared to the SO group ( $P < 0.05$ ). However, the MICT group showed significantly greater increases in hippocampal SIRT1 ( $P < 0.01$ ), PGC-1 $\alpha$  ( $P < 0.05$ ), and BDNF ( $P < 0.05$ ) protein expression compared to the HIIT group.

**Conclusion** Although both types of aerobic training are effective, the MICT protocol is superior to HIIT in activating the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway in the hippocampus of obese sarcopenic rats. These findings may inform the design of optimized exercise programs for the aging population with sarcopenic obesity.

**Keywords** Aerobic exercise, Hippocampus, Neuroplasticity, Obesity, Sarcopenia.

**Received:** 29 Jan, 2026

**Revised:** 21 March, 2026

**Accepted:** 28 April, 2026

\* Corresponding Author:

Mohammad Sajadian

**Address:** Department of Physical Education and Sport Sciences, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

**Tel:** +989166119684

**E-Mail:** m.sajadian86@iau.ac.ir

### Extended Abstract

#### Introduction

**S**arcopenic obesity is an age-related condition characterized by the coexistence of excessive adiposity and progressive loss of skeletal muscle mass and function. In addition to its adverse effects on physical performance and metabolic health, sarcopenic obesity may negatively affect brain health and cognitive function. Chronic inflammation, metabolic disturbances, oxidative stress, and impaired muscle–brain communication may contribute to neurological dysfunction associated with this condition. Therefore, identifying effective non-pharmacological interventions that can simultaneously target metabolic and neural pathways is important.

The SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway plays an important role in regulating cellular energy metabolism, mitochondrial function, neuronal survival, and neuroplasticity. SIRT1 is an energy-sensitive regulatory protein that can activate PGC-1 $\alpha$ , which contributes to mitochondrial biogenesis and cellular antioxidant defense. PGC-1 $\alpha$  also regulates BDNF expression. BDNF is an important neurotrophic factor involved in neuronal survival, synaptic plasticity, neurogenesis, learning, and memory, particularly in the hippocampus. Physical exercise can stimulate this signaling pathway and may consequently counteract some of the adverse neural and metabolic consequences of aging and obesity.

Moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) are two widely used aerobic exercise modalities that may induce different metabolic and molecular adaptations. Although both forms of exercise have been associated with beneficial effects on brain health and neuroplasticity, previous studies have reported inconsistent findings regarding their relative effects on BDNF- and PGC-1 $\alpha$ -related signaling. Moreover, limited evidence exists on the effects of these exercise modalities on the hippocampal SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway in the specific context of sarcopenic obesity. Therefore, the present study aimed to compare the effects of MICT and HIIT on hippocampal SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF protein expression in aged sarcopenic obese rats.

#### Methods

This experimental study included 12 male Wistar rats aged 10 weeks, with an initial body weight of approximately 200–220 g. The animals were maintained under standard laboratory conditions at 22°C  $\pm$  2°C with a 12-hour light/dark cycle and free access to food and water. All procedures involving animals were conducted in accordance with ethical guidelines for the care and use of laboratory animals and were approved by the Ethics Committee of Abadan University of Medical Sciences under ethics code IR.ABADANUMS.AEC.1403.007.

The animals were randomly divided into four groups ( $n = 3$  per group): healthy control (C), sarcopenic obese control (SO), sarcopenic obese plus moderate-intensity continuous training (SO + MICT), and sarcopenic obese plus high-intensity interval training (SO + HIIT). After two weeks of acclimatization to the laboratory environment and

consumption of a standard diet, the experimental procedures were initiated. Sarcopenic obesity was induced over 15 months using a high-fat diet containing 60% of calories from fat, together with age-related physiological changes. The development of sarcopenic obesity was evaluated using anthropometric indicators, including body weight, body mass index, and the ratio of lower-limb muscle weight to body weight.

Following a two-week treadmill familiarization period, participants completed the training protocols were performed over a 12-week period, comprising a total of 40 training sessions. Maximal running capacity was individually determined at the end of the familiarization period to prescribe exercise intensity. The MICT protocol consisted of continuous treadmill running at 50–70% of maximal running capacity. Each session included a 5-minute warm-up and a 3-minute cool-down, with a total duration of approximately 31–39 minutes. The HIIT protocol consisted of three to four 4-minute bouts of running at 80%–95% of maximal running capacity, interspersed with two to three 3-minute periods of active recovery at 50%–70% of maximal running capacity. Total session duration, including warm-up and cool-down, ranged from 26 to 33 minutes.

To minimize the effects of acute exercise, the animals were euthanized 48 hours after the final exercise session. Following deep anesthesia with ketamine/xylazine (90/10 mg/kg), hippocampal tissue was rapidly dissected, frozen in liquid nitrogen, and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until molecular analysis.

Hippocampal protein expression of SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF was assessed using Western blot and ELISA analysis. Total hippocampal proteins were extracted using a protein extraction kit, and protein concentration was determined using the Bradford assay. Approximately 30  $\mu\text{g}$  of protein from each sample was separated by SDS-PAGE and transferred to PVDF membranes. After blocking with 5% BSA, the membranes were incubated overnight at 4°C with primary antibodies against SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and GAPDH (internal loading control). Following incubation with appropriate HRP-conjugated secondary antibodies, protein bands were visualized using an enhanced chemiluminescence substrate and quantified using ImageJ software. The expression levels of SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  were normalized to GAPDH and hippocampal BDNF levels were measured using a Rat BDNF ELISA Kit (Cat. No. EL0030Ra, SunLong Biotech Co., Ltd., China) with the Sandwich ELISA method.

Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Data normality and homogeneity of variance were assessed using the Shapiro–Wilk and Levene tests, respectively. Differences among the four groups were analyzed using one-way analysis of variance followed by Tukey's post hoc test. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

#### Results

Significant differences were observed among the experimental groups in hippocampal SIRT1 protein expression ( $P < 0.001$ ). Both exercise interventions significantly increased SIRT1 expression compared with the sarcopenic obese control group ( $P < 0.001$ ). Furthermore, the increase in SIRT1 expression was significantly greater in the MICT group than in the HIIT group ( $P < 0.001$ ).

A similar pattern was observed for PGC-1 $\alpha$  protein expression. One-way analysis of variance revealed significant differences among the four groups ( $P < 0.001$ ). Both MICT and HIIT significantly increased hippocampal PGC-1 $\alpha$  expression compared with the sarcopenic obese control group ( $P < 0.001$ ). However, PGC-1 $\alpha$  expression was significantly higher in the MICT group than in the HIIT group ( $P < 0.001$ ).

Significant differences were also observed among the groups in hippocampal BDNF protein expression ( $P < 0.001$ ). BDNF expression differed significantly between the healthy control and sarcopenic obese control groups ( $P < 0.001$ ). Both MICT and HIIT significantly increased BDNF expression compared with the sarcopenic obese control group, with significant differences observed for MICT ( $P < 0.001$ ) and HIIT ( $P = 0.014$ ). Moreover, BDNF expression was significantly greater in the MICT group than in the HIIT group ( $P < 0.001$ ).

Overall, both aerobic exercise protocols significantly increased hippocampal SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF protein expression compared with the sarcopenic obese control group. However, MICT consistently produced greater increases in all three molecular markers than HIIT.

### Discussion

The present findings indicate that sarcopenic obesity is associated with reduced hippocampal expression of SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF, suggesting impairment of a molecular pathway involved in energy regulation, mitochondrial function, and neuroplasticity. These findings indicate that the metabolic and muscular abnormalities associated with sarcopenic obesity may adversely affect the molecular environment of the hippocampus.

Both MICT and HIIT increased hippocampal SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF protein expression. Exercise-induced activation of SIRT1 may promote PGC-1 $\alpha$  activity, while increased PGC-1 $\alpha$  may contribute to enhanced BDNF expression. Through these interconnected mechanisms, aerobic exercise may improve the molecular environment supporting neuronal function and neuroplasticity.

The most important finding of the present study was the significantly greater effect of MICT compared with HIIT on all three components of the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway. This finding may indicate that, in aged animals with sarcopenic obesity, moderate-intensity continuous exercise provides a more favorable balance between metabolic stimulation and physiological stress.

Although some previous studies have reported greater BDNF responses following high-intensity exercise, other studies have demonstrated comparable or different responses to MICT and HIIT. These discrepancies may reflect differences in age, metabolic health, baseline physical fitness, exercise intensity, training duration, and the physiological characteristics of the study populations.

The greater molecular response to MICT observed in the present study suggests that higher exercise intensity does not necessarily result in greater activation of hippocampal neuroplasticity-related signaling under pathological conditions such as sarcopenic obesity. An appropriately prescribed moderate-intensity continuous exercise program may provide a sufficient physiological stimulus to enhance

neurotrophic and mitochondrial signaling while potentially imposing a lower physiological burden.

### Conclusion

The present study demonstrated that sarcopenic obesity was associated with reduced hippocampal protein expression of SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF. Both MICT and HIIT significantly increased the expression of these proteins compared with the sarcopenic obese control group. However, MICT produced significantly greater increases in SIRT1, PGC-1 $\alpha$ , and BDNF protein expression than HIIT.

These findings suggest that moderate-intensity continuous aerobic exercise may be a particularly effective exercise strategy for enhancing the hippocampal SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF signaling pathway in aged sarcopenic obese rats. MICT may therefore represent a promising non-pharmacological approach for supporting neuroplasticity and brain health in the context of sarcopenic obesity. However, because the present study evaluated molecular markers rather than cognitive outcomes, further studies are needed to determine whether improvements in learning, memory, and cognitive performance accompany these molecular adaptations.

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

All procedures involving animals were conducted in accordance with ethical guidelines for the care and use of laboratory animals. The Ethics Committee of Abadan University of Medical Sciences approved the present study under ethics code IR.ABADANUMS.AEC.1403.007.

### Funding

The present study received no specific funding from any public, commercial, or non-profit organization.

### Author's contributions

Investigation and data collection: Simin Salkhord; Study design and supervision: Mohammad Sajadian; Data collection and critical revision of the manuscript: Shirin Zilaei Bouri; Molecular analysis, Western blot experiments, and critical revision of the manuscript: Mohammadreza Tabandeh. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

### Acknowledgements

The authors thank and appreciate all individuals who contributed to and cooperated in this research.

## مقاله پژوهشی

# برتری تمرین تداومی با شدت متوسط بر تمرین تناوبی با شدت بالا در بهبود پلاستیسیته وابسته به BDNF هیپوکمپ در موش‌های چاق سارکوپنیک: نقش مسیریگنالینگ SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF

سیمین سالخورد<sup>۱</sup>، محمد سجادیان<sup>۲\*</sup>، شیرین زیلایی بوری<sup>۳</sup>، محمد رضا تابنده<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران.

۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران.

۳. استادیار، گروه علوم ورزشی، واحد مسجدسلیمان، دانشگاه آزاد اسلامی، مسجدسلیمان، ایران.

۴. استاد بخش بیوشیمی و بیولوژی مولکولی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

Use your device to scan  
and read the article online



**Citation** Salekhord S, Sajadian M, Zilaei Bouri Sh, Tabandeh M. [Superiority of Moderate-Intensity Continuous Training over High-Intensity Interval Training in Improving BDNF-Dependent Hippocampal Plasticity in Obese Sarcopenic Rats: Role of the SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF Signaling Pathway (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3): 259-269.

**doi** <https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.572669.4133>

## چکیده

**زمینه و هدف:** مسیر سیگنالینگ SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF نقش مهمی در تنظیم پلاستیسیته عصبی و حفظ عملکرد نورون‌ها دارد و در پاسخ به محرک‌هایی مانند فعالیت بدنی فعال می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه اثر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های SIRT1، PGC-1 $\alpha$  و BDNF در هیپوکمپ موش‌های صحرایی چاق سارکوپنیک بود.

**روش بررسی:** در مطالعه تجربی حاضر ۱۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۰ هفته به چهار گروه کنترل سالم (C)، کنترل چاق سارکوپنیک (SO)، تمرین (MICT) و تمرین (HIIT) تقسیم شدند. مدل چاقی سارکوپنیک با رژیم غذایی پرچرب به مدت ۱۵ ماه القا شد. پروتکل‌های تمرینی به مدت ۱۲ هفته تمرین با تواتر پنج جلسه در هفته و مجموعاً ۴۰ جلسه تمرینی اجرا شد. بیان پروتئین‌ها در هیپوکمپ با استفاده از qRT-PCR و سترن بلات و الایزا اندازه‌گیری شد و داده‌ها با تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** هر دو پروتکل ورزشی موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های SIRT1، PGC-1 $\alpha$  و BDNF نسبت به گروه SO شدند ( $P < 0.05$ ). با این حال، گروه MICT افزایش معنی‌دار بیشتری در بیان پروتئین‌های SIRT1 ( $01/0 > P$ )، PGC-1 $\alpha$  ( $05/0 > P$ ) و BDNF ( $05/0 > P$ ) هیپوکمپ در مقایسه با گروه HIIT شد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه هر دو نوع تمرین هوازی مؤثر هستند، اما پروتکل MICT در مقایسه با HIIT برتری بیشتری در فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF در هیپوکمپ موش‌های چاق سارکوپنیک دارد. این نتایج می‌تواند در طراحی برنامه‌های ورزشی بهینه برای جمعیت سالخورده مبتلا به چاقی سارکوپنیک راهگشا باشد.

**کلیدواژه‌ها:** چاقی، سارکوپنی، تمرین هوازی، نوروپلاستیسیته، هیپوکمپ.



تاریخ دریافت: ۹ بهمن ۱۴۰۴

دریافت اصلاحات: ۱ فروردین ۱۴۰۵

تاریخ پذیرش: ۸ اردیبهشت ۱۴۰۵

\* نویسنده مسئول:

محمد سجادیان

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران.

تلفن: ۰۹۱۶۶۱۹۶۸۴

رایانامه: m.sajadian86@iau.ac.ir

## مقدمه

تغییرات ترکیب بدنی مرتبط با سن، شامل افزایش توده چربی و کاهش پیش‌رونده توده و عملکرد عضلانی هستند که منجر به شرایطی مانند سارکوپنی و چاقی سارکوپنیک می‌شوند. از نظر پاتوفیزیولوژی، افزایش چربی بدن در زمینه سارکوپنی می‌تواند عوارض مرتبط با سن، از جمله کاهش قدرت و توانایی عملکردی، اختلالات متابولیک، سبک زندگی کم‌تحرک، و افزایش خطر سقوط و شکستگی‌ها را تشدید کند. این ترکیب اثرات منفی قابل توجهی بر سلامت و رفاه سالمندان دارد و شناسایی و مداخله زودهنگام برای کاهش پیامدهای آن اهمیت حیاتی دارد (۱، ۲).

چاقی سارکوپنیک نه تنها باعث کاهش توانایی عملکردی و اختلالات متابولیک در سالمندان می‌شود (۳)، بلکه می‌تواند سلامت عصبی و شناختی آنها را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۴). شواهد نشان می‌دهد هر دو عامل، یعنی افزایش چربی بدن و تحلیل عضله، به طور مستقل با خطر اختلال شناختی و زوال عقل مرتبط هستند و ترکیب آنها در چاقی سارکوپنیک ممکن است این خطر را تشدید کند (۵، ۶). فرایندهای پاتوفیزیولوژیک مرتبط با چاقی سارکوپنیک، از جمله التهاب مزمن و اختلالات متابولیک از جمله مقاومت به انسولین می‌توانند عملکرد مغز را مختل کنند و احتمال کاهش حافظه، ضعف شناختی و سایر عوارض عصبی-شناختی مرتبط با سالمندی را افزایش دهند (۴). بنابراین، شناسایی و مدیریت زودهنگام چاقی سارکوپنیک می‌تواند نقش مهمی در حفظ عملکرد شناختی و بهبود کیفیت زندگی سالمندان ایفا کند.

پیشگیری از اختلالات مرتبط با افزایش سن تحت تأثیر ترکیب جالبی از مسیرهای مولکولی قرار دارد که می‌تواند از طریق فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی فعال شوند (۷، ۸). سیرتوئین ۱ (SIRT1)، کوفاکتور کاندید گامای گیرنده فعال‌شونده توسط پروکسی‌زوم ۱-آلفا (PGC-1α)، ایریزین و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) از اجزای اساسی این «چرخه ضدپیری» به شمار می‌روند؛ به گونه‌ای که فعال‌سازی SIRT1 با دست‌یابی کردن PGC-1α موجب افزایش بیان FNDC5 و ترشح ایریزین می‌شود. ایریزین نیز از طریق بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو و همچنین تنظیم بیان BDNF، در حفظ هومئوستاز سلولی، سلامت عصبی و تأخیر در فرایندهای وابسته به پیری نقش کلیدی ایفا می‌کند (۷).

تمرینات هوازی به فعالیت‌هایی گفته می‌شود که سیستم غالب بیوانرژی در آن سیستم اکسیداتیو است. دو الگوی متداول تمرینات هوازی شامل تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) و تمرینات تداومی با شدت متوسط (MICT) هستند که به دلیل ایجاد سازگاری‌های متفاوت متابولیک و مولکولی، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. تمرینات کوتاه‌مدت با شدت متوسط تا بالا می‌توانند بهبودهای نسبی در ترکیب بدنی حتی بدون تغییر قابل توجه در وزن بدن در افراد دارای اضافه‌وزن و چاقی پیر ایجاد کنند. شواهد نشان می‌دهد که HIIT و MICT در

تمامی شاخص‌های ترکیب بدنی اثربخشی مشابهی دارند، که نشان می‌دهد HIIT می‌تواند به عنوان یک مؤلفه زمان‌کارآمد در برنامه‌های مدیریت وزن مورد استفاده قرار گیرد (۹). همچنین گزارش شده است که HIIT و MICT اثرات مثبتی بر عملکرد عصبی در مدل‌های پیر دارند (۱۰-۱۲). نشان داده شده است که فعال‌سازی مسیر AMPK/SIRT1/PGC-1α همراه با فعالیت بدنی می‌تواند تنظیم BDNF را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۱۱-۸). با این حال، در جست‌وجوی پیشینه تحقیق در خصوص مقایسه اثر دو الگوی تمرینی HIIT و MICT بر مسیر سیگنالینگ BDNF نتایج متفاوتی گزارش شده است. برای مثال، اوکاموتو و همکاران به طور خاص گزارش کردند که هر دو الگوی HIIT موجب افزایش بیان BDNF و تیروزین کیناز در بافت هیپوکمپ موش‌های جوان شد ولی اثر MICT فقط بر تیروزین کیناز بافت هیپوکمپ معنی‌دار بود (۱۳). نتایج تحقیق دلیما و همکاران که روی مردان کم‌تحرک انجام شد نشان داد که هر دو الگوی تمرینی HIIT و MICT موجب افزایش غلظت BDNF شد ولی تفاوت معنی‌داری بین دو الگوی تمرینی گزارش نشد (۱۴). نتایج تحقیق بهروان و همکاران نیز حاکی از اثرات مشابه دو الگوی تمرینی HIIT و MICT بر سطوح سرمی PGC-1α زنان چاق و اضافه‌وزن بود (۱۵). شیروانی و عربزاده در تحقیقشان گزارش کردند که اگرچه هشت هفته HIIT موجب تغییرات بیشتر در بیان PGC-1α عضله سولئوس در موش‌های صحرایی جوان نسبت به MICT می‌شود. با این حال، این تفاوت معنی‌دار نبود (۱۶). با توجه به گپ تحقیقاتی موجود و تفاوت در نتایج تحقیقات پیشین، نتایج پژوهش حاضر می‌تواند بینش‌های جدیدی در زمینه مدیریت چاقی سارکوپنیک و حفظ عملکرد عصبی-شناختی ارائه دهد، که ضرورت تحقیق حاضر را نشان می‌دهد.

با توجه به مطالب گفته‌شده و اهمیت تمرینات ورزشی هوازی به عنوان یک مداخله تعدیل‌کننده در چاقی سارکوپنیک و التهاب عصبی، تحقیقی که به طور خاص به بررسی اثر دو الگوی تمرین HIIT و MICT بر محور SIRT1/PGC-1α/BDNF در موش‌های چاق سارکوپنیک انجام نشده است که ضرورت تحقیق حاضر را نشان می‌دهد.

## روش بررسی

در پژوهش تجربی حاضر تعداد ۱۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۰ هفته و وزن اولیه ۲۰۰-۲۲۰ گرم به عنوان نمونه پژوهش استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. پس از (دو هفته) آشنایی با محیط موش‌ها به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: سه سر موش که تا پایان پژوهش (۲۱ ماهگی) غذای استاندارد جوندگان و نه سر موش که تا پایان پژوهش غذای

آماده سازی هموژنات بافت: حدود ۵۰ تا ۳۰ میلی گرم از هر بافت در بافر لیز مناسب هموژنه شد. Supernatant حاصل پس از سانتریفیوژ برای سنجش های بعدی استفاده گردید.

**ارزیابی بیان پروتئین های SIRT1، PGC-1 $\alpha$  و BDNF با وسترن بلات:** پروتئین های کل هیپوکامپ با استفاده از کیت استخراج پروتئین (شرکت Thermo Fisher) استخراج و غلظت آن با روش برادفورد سنجیده شد. ۳۰ میکروگرم از هر نمونه روی ژل SDS-PAGE جدا شد و به membrane PVDF منتقل گردید. membrane با بافر blocking حاوی ۵ درصد BSA به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق بلاک شد. سپس به ترتیب با آنتی بادی های اولیه اختصاصی در برابر SIRT1 (۱:۱۰۰۰)، شرکت Cell Signaling، کت ۹۴۷۵، PGC-1 $\alpha$  (۱:۱۰۰۰)، شرکت Santa Cruz، کت sc-518025، BDNF (۱:۱۰۰۰)، شرکت Abcam، کت ab108319 و GAPDH (به عنوان کنترل داخلی، ۱:۵۰۰۰)، شرکت Cell Signaling، کت ۲۱۱۸ به مدت یک شب در دمای ۴ درجه سانتی گراد انکوبه شد. پس از شست و شو، membrane با آنتی بادی ثانویه HRP-conjugated مناسب (۱:۵۰۰۰) به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. باندهای پروتئینی با استفاده از سوبسترای ECL (شرکت Thermo Fisher) و سیستم تصویربرداری کم نور آشکارسازی و شدت باندها با نرم افزار ImageJ شد. سطح بیان هر پروتئین نسبت به GAPDH نرمالایز شد.

همه داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شدند. نرمالیتی داده ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک و برابری واریانس ها با استفاده از آزمون لون مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه داده ها بین گروه های چهارگانه از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی دار، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه های دو به دو استفاده گردید. سطح معنی داری در تمامی تحلیل ها ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. همه تحلیل ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام پذیرفت.

### یافته ها

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه، تفاوت معنی داری در تغییرات ایجاد شده در بیان SIRT1 بافت هیپوکامپ بین گروه های تحقیق مشاهده شد ( $P < 0.001$ ). همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی برای یافتن جایگاه تفاوت ها نشان داد که تفاوت معنی داری در تغییرات ایجاد شده در بیان SIRT1 بین کنترل سالم با سایر گروه ها وجود دارد ( $P < 0.001$ ). بیان SIRT1 به صورت معنی داری در هر دو گروه تمرینی MICT و HIIT نسبت به گروه چاق سارکوپنیک بیشتر بود ( $P < 0.001$ ). همچنین افزایش SIRT1 در گروه MICT نسبت به

پر چرب حاوی فروکتوز مصرف کردند. همه پروتئین های مربوط به حیوانات مطابق با راهنمای اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه آبادان تأیید گردید (IR.ABADANUMS.AEC.1403.007).

حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه (هر گروه ۳ سر) تقسیم شدند: گروه کنترل سالم (C): این گروه رژیم غذایی استاندارد دریافت کرده و در طول دوره مطالعه، زندگی بدون تمرین داشتند؛ گروه کنترل چاق سارکوپنیک (SO): مدل چاقی سارکوپنیک در این گروه القا شد و آنها زندگی بدون تمرین داشتند؛ گروه چاق سارکوپنیک + تمرین با شدت متوسط (SO+MICT): این گروه تحت مدل چاقی سارکوپنیک قرار گرفته و برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط را اجرا کردند؛ گروه چاق سارکوپنیک + تمرین با شدت بالا (SO+HIIT): این گروه تحت مدل چاقی سارکوپنیک قرار گرفته و برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا را اجرا کردند.

مدل چاقی سارکوپنیک به مدت ۱۲ هفته و هم زمان با فرایند پیری طبیعی (سن ۱۸ ماهگی) القا گردید. برای این منظور، از رژیم غذایی پرچرب (High-Fat Diet; HFD) حاوی ۶۰٪ کالری از چربی استفاده شد (۱۸، ۱۷). القای چاقی سارکوپنیک با استفاده از شاخص های آنترپومتریک (شامل وزن بدن، شاخص توده بدنی و نسبت وزن عضلات اندام تحتانی به وزن بدن) انجام پذیرفت.

پس از یک دوره دو هفته ای آشناسازی با تردمیل مخصوص جوندگان، پروتکل های تمرینی اصلی به مدت ۱۲ هفته و با تناوب ۵ جلسه در هفته اجرا شد. حداکثر ظرفیت دویدن (Maximal Running Capacity/MRC) هر موش در پایان هفته آشناسازی به طور جداگانه تعیین شد تا شدت تمرینات براساس آن تنظیم گردد. پروتکل MICT شامل دویدن پیوسته با شدتی معادل ۷۰-۵۰ درصد از حداکثر سرعت بود. مدت زمان کل هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۳ دقیقه سرد کردن، بین ۳۴ تا ۴۲ دقیقه متغیر بود تا حجم کل کار با گروه HIIT همسان سازی شود. پروتکل HIIT نیز شامل ۳ تا ۴ تناوب ۴ دقیقه ای دویدن با شدت ۸۰-۹۵ درصد از حداکثر سرعت بود که با دوره های بازیافت فعال (۲ تا ۳ تناوب ۳ دقیقه ای با شدت ۵۰-۷۰ درصد) از هم جدا شدند. مدت زمان کل هر جلسه شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۳ دقیقه سرد کردن، بین ۲۶ تا ۳۳ دقیقه بود (۱۹).

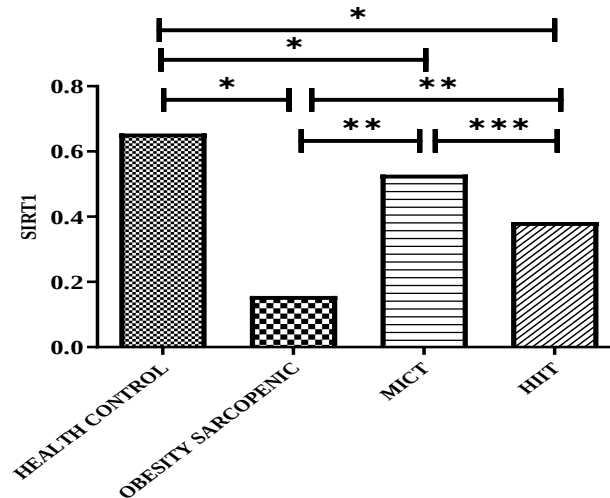
### نمونه برداری و اندازه گیری ملکولی

برای اجتناب از اثرات حاد ورزش، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات پس از بیهوشی عمیق با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین/زیلازین (۹۰/۱۰ mg/kg)، بافت هیپوکامپ به سرعت جدا شد و نمونه ها بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و در دمای -۸۰ درجه سانتی گراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند.

گروه HIIT معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ).

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه، تفاوت معنی‌داری در تغییرات ایجادشده در بیان PGC-1 $\alpha$  بین گروه‌های تحقیق مشاهده شد ( $P < 0.001$ ). همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی برای یافتن جایگاه تفاوت‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در تغییرات ایجادشده در بیان

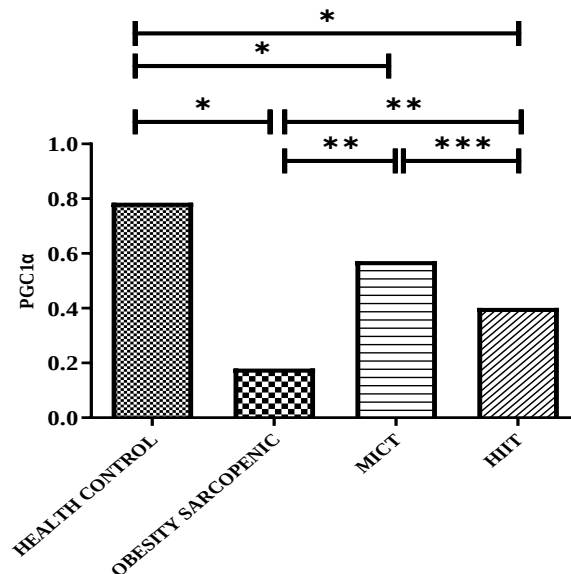
PGC-1 $\alpha$  بین کنترل سالم با سایر گروه‌ها مشاهده شد ( $P < 0.001$ ). بیان PGC-1 $\alpha$  در هر دو گروه تمرین MICT و HIIT نسبت به گروه چاق سارکوپنیک معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). همچنین افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  در گروه MICT نسبت به گروه HIIT معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ).



نمودار ۱. تغییرات بیان در گروه‌های SIRT1 مورد مطالعه.

※ تفاوت معناداری گروه کنترل سالم با چاق سارکوپنیک و گروه تمرین MICT و گروه تمرین HIIT.

※※ تفاوت معنادار گروه سالمند چاق با گروه تمرین MICT و گروه تمرین HIIT.



نمودار ۲. تغییرات بیان PGC-1 $\alpha$  در گروه‌های مورد مطالعه.

※ تفاوت معناداری گروه کنترل سالم با چاق سارکوپنیک و گروه تمرین MICT و گروه تمرین HIIT.

※※ تفاوت معنادار گروه چاق سارکوپنیک با گروه تمرین MICT و گروه تمرین HIIT.

※※※ تفاوت معنادار گروه تمرین MICT و گروه تمرین HIIT.

## بحث

هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تمرین هوازی با دو الگوی تمرین MICT و HIIT بر مسیر سیگنالینگ SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF در هیپوکمپ موش‌های چاق سارکوپنیک بود. کاهش معنادار بیان SIRT1، PGC-1 $\alpha$  و BDNF در هیپوکمپ موش‌های مبتلا به چاقی سارکوپنیک نشان‌دهنده اختلال عمیق در یک محور سیگنال‌دهی کلیدی است که سلامت متابولیک عصبی، نوروزن و انعطاف‌پذیری سیناپسی را تنظیم می‌کند. این یافته از این دیدگاه حمایت می‌کند که پاتولوژی ترکیبی چاقی و سارکوپنی (چاقی سارکوپنیک) می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مشترک سیستمیک و عصبی، عملکرد شناختی را تحت تأثیر قرار دهد. پژوهش‌ها به‌وضوح نشان داده‌اند که چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، مسیر سیگنال‌دهی SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF را در هیپوکمپ مهار می‌کند و این سرکوب با تشدید اختلالات شناختی همراه است (۲۰). در این مسیر، SIRT1 به‌عنوان یک حسگر انرژی و تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک، فعال‌کننده اصلی PGC-1 $\alpha$  است که نقشی محوری در زیست‌زایی میتوکندری و دفاع آنتی‌اکسیدانی در نورون‌ها ایفا می‌کند. کاهش هماهنگ این دو مولکول، احتمالاً منجر به ناکارایی میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و در نهایت، اختلال در محیط سلولی مورد نیاز برای بقا و عملکرد نورون می‌شود. به‌طور خاص، کاهش BDNF به‌عنوان یک پیامد مهم این اختلال، تأثیرات گسترده‌ای بر مغز دارد.

BDNF برای نوروپلاستیسیته، تشکیل حافظه و بقای نورون در نواحی از جمله هیپوکمپ کاملاً ضروری است (۲۱). ارتباط دوسویه بین BDNF و PGC-1 $\alpha$  در حفظ سلامت مغز مورد تأکید قرار گرفته است، به‌طوری که PGC-1 $\alpha$  می‌تواند بیان BDNF را در هیپوکمپ افزایش دهد و BDNF نیز متقابلاً می‌تواند از طریق فعال‌سازی CREB، بیان PGC-1 $\alpha$  را تقویت کند (۲۱). بنابراین، کاهش مشاهده‌شده این مولکول‌ها در هیپوکمپ می‌تواند یک چرخه معیوب تقویت‌شونده ایجاد کند که در آن اختلال در عملکرد میتوکندری (ناشی از کمبود SIRT1/PGC-1 $\alpha$ )، تولید BDNF را کاهش می‌دهد و کمبود BDNF نیز ترمیم و انعطاف‌پذیری عصبی را مختل می‌سازد. از منظر ارتباط عضله-مغز، این امکان وجود دارد که ضعف عضلانی (سارکوپنی) مرتبط با چاقی، با کاهش ترشح میوکاین‌های خاص (مانند FND5/ایربیسین) که خود تحت تنظیم مسیر SIRT1/PGC-1 $\alpha$  هستند، در کاهش بیشتر سطح BDNF هیپوکمپ نقش داشته باشد (۲۲). در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که چاقی سارکوپنیک نه‌تنها یک وضعیت متابولیک-عضلانی، بلکه یک چالش عصبی-متابولیک است که با سرکوب مسیر SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF در هیپوکمپ، بستر مناسبی برای بروز یا تشدید نقص‌های شناختی فراهم می‌آورد.

نتایج این مطالعه نشان داد هر دو نوع الگوی تمرین هوازی، کاهش ناشی از چاقی سارکوپنیک در بیان ژن‌های SIRT1، PGC-1 $\alpha$  و BDNF در هیپوکمپ را معکوس کردند، که این امر با شواهد موجود در مورد نقش تمرین به‌عنوان یک محرک عصبی-متابولیک قدرتمند سازگار است (۱۳). به‌طور مشخص، تحقیقات نشان می‌دهند تمرین هوازی می‌تواند از طریق مسیر پیام‌رسانی SIRT1/CREB/BDNF سطوح BDNF هیپوکمپ را به‌طور مثبت تنظیم کند (۲۳). این اثر احتمالاً از فعال‌سازی آبشارهای سیگنالی به هم پیوسته نشأت می‌گیرد: ورزش با افزایش نسبت NAD<sup>+</sup>/NADH، آنزیم SIRT1 را فعال می‌کند (۲۴). SIRT1 فعال‌شده از طریق داستیلاسیون، هم‌چنان‌ساز اصلی میتوکندریایی PGC-1 $\alpha$  را فعال می‌کند (۱۶، ۲۱). افزایش PGC-1 $\alpha$  به‌نوبه خود بیان BDNF را در هیپوکمپ ارتقا می‌دهد (۲۱). افزایش‌یافته، با اتصال به گیرنده TrkB، مسیرهای درون‌سلولی مانند MAPK/ERK و PI3K/Akt را فعال می‌کند که برای بقای نورون‌ها، شکل‌پذیری سیناپسی و شناخت حیاتی هستند (۲۵).

یافته کلیدی و نوآورانه حاضر، برتری معنادار تمرین با شدت متوسط نسبت به شدت بالا در افزایش بیان این مولکول‌ها است. این برتری ممکن است ناشی از تعادل بهینه‌تر تمرین متوسط بین ایجاد چالش متابولیک کافی (برای تحریک مسیرهای سیگنالی) و اجتناب از سطوح مضر استرس اکسیداتیو یا التهابی باشد که ممکن است در تمرینات با شدت بسیار بالا، با توجه به سطح آمادگی جسمانی مرتبط با سن مشاهده شد. با این حال، نتایج تحقیق دلیما و همکاران در تحقیقی روی نمونه‌های انسانی که شامل مردان میان‌سال چاق بودند گزارش کردند که در هر دو گروه MICT و HIIT، بهبود معنی‌داری در نمرات تست‌های شناختی و سطح BDNF مشاهده شد، ولی تفاوت معنی‌داری بین دو روش تمرینی مشاهده نشد (۱۴). در افراد سالم، به‌نظر می‌رسد بین شدت تمرین و اثر کوتاه‌مدت مثبت ورزش حاد بر سطح BDNF رابطه خطی وجود دارد؛ به‌طوری که بیشترین سطح BDNF پس از پروتکل‌های تمرین با شدت بالا گزارش شده است (۲۶).

در یک مطالعه مروری که توسط رودریگز-گاتارز انجام شد و ۲۲ RCT با ۶۵۶ شرکت‌کننده (۲۰-۷۹ سال، ۳۴٪ زن) بررسی شدند و ۲۰ مطالعه برای متاآنالیز شبکه‌ای استفاده شد. نتایج نشان داد هر دو پروتکل HIIT و MICT سطح کوتاه‌مدت BDNF را افزایش می‌دهند، اما تنها افزایش HIIT نسبت به کنترل به‌طور معنادار بود (۲۷) که با نتایج تحقیق حاضر تفاوت داشت. تفاوت بین نتایج این مطالعه با برخی پژوهش‌ها بر روی افراد سالم که حاکی از تأثیر بیشتر HIIT بر BDNF است، تأییدی بر این اصل است که پاسخ به ورزش بسیار وابسته به زمینه (context-dependent) است. به‌طور مشخص، وضعیت پایه متابولیک (چاقی سارکوپنیک در مقابل سلامت)، سن، و احتمالاً سطح آمادگی جسمانی می‌تواند پاسخ‌های مولکولی متفاوتی را به شدت‌های مختلف ورزش القا کند. بنابراین، این مطالعه بر ضرورت شخصی‌سازی پروتکل‌های تمرینی،

مسیرهای سیگنالینگ، پاسخ‌های استرس سلولی و تغییرات متابولیک مرتبط با شدت تمرین را به‌طور دقیق بررسی کنند.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آبادان به شماره (IR.ABADANUMS.AEC.1403.007) تایید شده است.

### حامی مالی

حامی مالی ندارد.

### مشارکت نویسندگان

طراحی و نظارت: دکتر محمد سجادیان؛ جمع آوری داده‌ها: سیمین سالخورد؛ آنالیز و تفسیر داده‌ها: دکتر شیرین زیلایی بوری و دکتر محمد رضا تابنده؛ کلیه نویسندگان متن نهایی مقاله را خوانده و تایید کرده‌اند.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع میان نویسندگان وجود ندارد.

### تشکر و قدردانی

از همه کسانی که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

به‌ویژه در جمعیت‌های دارای بیماری‌های ترکیبی و متابولیک، تأکید می‌کند. در مجموع، MICT به‌عنوان یک مداخله ایمن‌تر و در عین حال مؤثرتر، می‌تواند راهکاری امیدوارکننده برای بهبود سلامت متابولیک مغز و مقابله با اختلالات شناختی مرتبط با چاقی سارکوپنیک باشد. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین هوازی، به‌ویژه با شدت متوسط، با هدف‌گیری هم‌زمان محورهای مولکولی کلیدی مرتبط با متابولیسم انرژی و شکل‌پذیری عصبی، یک استراتژی غیردارویی مؤثر برای مقابله با اختلالات عصبی-متابولیک در شرایط پیچیده‌ای مانند چاقی سارکوپنیک است.

### نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد چاقی سارکوپنیک منجر به اختلال عمیق در محور سیگنالینگ SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /BDNF در هیپوکمپ می‌شود. مهم‌تر آنکه، مداخله ورزشی به‌عنوان یک استراتژی مؤثر، قادر به تعدیل این اختلال و ارتقای بیان این مولکول‌های کلیدی است. یافته نوآورانه این پژوهش، برتری معنادار MICT نسبت به HIIT در احیای این مسیر بود. این برتری می‌تواند ناشی از تعادل بهینه‌تر MICT بین ایجاد چالش متابولیک کافی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو یا التهابی بیش‌ازحد باشد که در مدل پاتولوژیک پیچیده چاقی سارکوپنیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بااین‌حال، برای درک بهتر دلایل مکانیسمی این تفاوت برائت تمرین با شدت متوسط و بالا، تحقیقات آتی لازم است

### References

1. Benz E, Pinel A, Guillet C, Capel F, Pereira B, De Antonio M, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and mortality among older people. *JAMA netw open*. 2024; 7(3):e243604. [[10.1001/jamanetworkopen.2024.3604](#)] [[PMID](#)]
2. Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nat Rev endocrinol*. 2024;20(5):261-77. [[10.1038/s41574-023-00943-z](#)] [[PMID](#)]
3. Gholabi A, Ghalavand A, Barmala A, Sadegh Joola M, Gholami A. Effect of exercise training on insulin dysfunction related to obesity across the lifespan. *Razi J Med Sci*. 2024;47(1):32-40. [[10.47176/rjms.32.50](#)]
4. Booranasuksakul U, Guan Z, Macdonald IA, Tsintzas K, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity and brain health: a critical appraisal of the current evidence. *Nutr Bull*. 2025;50(1):30-43. [[10.1111/mbu.12725](#)] [[PMID](#)]
5. Copeland EN, LeBlanc PJ, Duarte-Guterman P, Fajardo VA, MacPherson RE. The link between sarcopenic obesity and alzheimer's disease: a brain-derived neurotrophic factor point of view. *J Physiol*. 2025. [[10.1113/JP288032](#)] [[PMID](#)]
6. Zhang J, Na X, Li Z, Ji JS, Li G, Yang H, et al. Sarcopenic obesity is part of obesity paradox in dementia development: evidence from a population-based cohort study. *BMC med*. 2024;22(1):133. [[10.1186/s12916-024-03357-4](#)] [[PMID](#)]
7. De Sousa R. Molecular crosstalk for longevity: exercise and the ampk/sirt1/pgc-1 $\alpha$ /irisin/bdnf axis. *Mol Biol Rep*. 2026;53(1):142. [[10.1007/s11033-025-11315-3](#)] [[PMID](#)]
8. De Sousa Lages A, Lopes V, Horta J, Espregueira-Mendes J, Andrade R, Rebelo-Marques A. Therapeutics that can potentially replicate or augment the anti-aging effects of physical exercise. *Int J mol sci*. 2022;23(17):9957. [[10.3390/ijms23179957](#)] [[PMID](#)]
9. Wewege M, Van Den Berg R, Ward R, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017;18(6):635-46. [[10.1111/obr.12532](#)] [[PMID](#)]
10. Marcourt C, Rivera C, Tuvikene J, Langeard A, Esvald E-E, Cabrera-Cabrera F, et al. High-intensity interval and moderate-intensity continuous training on cerebral energy metabolism in older rats. *GeroScience*. 2025;1-16. [[10.1007/s11357-025-01820-5](#)] [[PMID](#)]
11. Lei Z, Mozaffaritabar S, Kawamura T, Koike A, Kolonics A, Keringer J, et al. The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (hiit) on brain neuroplasticity of aged mice. *Heliyon*. 2024;10(2). [[10.1016/j.heliyon.2024.e24421](#)] [[PMID](#)]
12. Hugues N, Pin-Barre C, Pellegrino C, Rivera C, Berton E, Laurin J. Time-dependent cortical plasticity during moderate-intensity continuous training versus high-intensity interval training in rats. *Cereb Cortex*. 2022; 32(17):3829-47. [[10.1093/cercor/bhab451](#)] [[PMID](#)]
13. Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee M, Oharazawa A, Yook JS, et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with bdnf signaling in rats. *Cereb Cortex*. 2021;31:4386-97. [[10.1093/cercor/bhab093](#)] [[PMID](#)]
14. de Lima NS, De Sousa RAL, Amorim FT, Gripp F, Diniz e Magalhaes CO, Henrique Pinto S, et al. Moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training improve cognition and bdnf levels of middle-aged overweight men. *Metab Brain Dis*. 2022; 37(2):463-71. [[10.1007/s11011-021-00859-5](#)] [[PMID](#)]
15. Behravan B, Khodaei K, Zolfaghardidani M. The effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training during a ketogenic diet on serum levels of irisin pgc-1 $\alpha$  and ucp1 in overweight and obese women. *J Sport and Exerc Physiol*. 2024;17(3):36-55. [[10.48308/joeppa.2024.235909.1262](#)]
16. Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of pgc-1 $\alpha$ . *Eat Weight Disord*. 2020;25(1):17-24. [[10.1007/s40519-018-0491-4](#)] [[PMID](#)]
17. Zhu H, Sun Q, Tang H, Chen Y, Tan K, Xu X, et al. A novel rat model of sarcopenic obesity based on aging and high-fat diet consumption. *Biogerontology*. 2023; 24(2):235-44. [[10.1007/s10522-022-10010-1](#)] [[PMID](#)]
18. Bollheimer LC, Buettner R, Pongratz G, Brunner-Ploss R, Hecht C, Banas M, et al. Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology*. 2012;13(6):609-20. [[10.1007/s10522-012-9405-4](#)] [[PMID](#)]
19. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MØ, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res*. 2009;81(4):723-32. [[10.1093/cvr/cvn332](#)] [[PMID](#)]
20. Zhao Z, Yao M, Wei L, Ge S. Obesity caused by a high-fat diet regulates the sirt1/pgc-1 $\alpha$ /fndc5/bdnf pathway to exacerbate isoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in older mice. *Nutr neurosci*. 2020; 23(12):971-82. [[10.1080/1028415x.2019.1581460](#)] [[PMID](#)]
21. Bi X, Fang J, Jin X, Thirupathi A. The interplay between bdnf and pgc-1 alpha in maintaining brain health: role of exercise. *Front Endocrinol*. 2024;15:1433750. [[10.3389/fendo.2024.1433750](#)] [[PMID](#)]
22. Scisciola L, Fontanella RA, Surina n, Cataldo V, Paolisso G, Barbieri M. Sarcopenia and cognitive function: role of myokines in muscle brain cross-talk. *Life*. 2021;11(2):173. [[10.3390/life11020173](#)] [[PMID](#)]
23. Gharakhanlou R, Dalir T, Matin Homaei H. Effect of 8 weeks aerobic training on srt1, creb and bdnf genes expression in hippocampus of wistar rats. *J Sports Biomotor Sci*. 2018;10(19):11-8.
24. Liu Y, Zhong C, Yang Y, Hu J, Yi X, Huang J, et al. The role of mitochondrial energy metabolism in the mechanism of exercise improving depression. *Curr Issues Mol Biol*. 2025;47(5):382. [[10.3390/cimb47050382](#)] [[PMID](#)]
25. Dana A, Fallah Z, Moradi J, Ghalavand A. The effect of cognitive and aerobic training on cognitive and motor function, and brain-derived neurotrophic factors in

- elderly men. *J Sports Mot Dev Learn*. 2019;10(4):537-52. [[10.22059/jmlm.2018.252689.1352](https://doi.org/10.22059/jmlm.2018.252689.1352)]
26. Marquez CMS, Vanaudenaerde B, Troosters T, Wenderoth N. High-intensity interval training evokes larger serum bdnf levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol*. 2015; 119 (12): 1363-73. [[10.1152/jappphysiol.00126.2015](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00126.2015)] [PMID]
27. Rodríguez-Gutiérrez E, Torres-Costoso A, Saz-Lara A, Bizzozero-Peroni B, Guzmán-Pavón MJ, Sánchez-López M, et al. Effectiveness of high-intensity interval training on peripheral brain-derived neurotrophic factor in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2024;34(1):e14496. [[10.1111/sms.14496](https://doi.org/10.1111/sms.14496)] [PMID]



Authors retain the copyright and full publishing rights. Published by [Ahvaz Jundishapur University of Medical Science](#). This article is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).