

Research Paper



Response of NGF and GDNF Indices to a Combined Intervention of MIIT Training and Quercetin in Older Adults

Hamid Reza Joudaki Nejad¹, Sajad Arshadi^{2*}, Valiollah Shahedi³, Amir Abbas Lashgari⁴

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, ST.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, ST.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, CT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

4. Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Joudaki Nejad HR, Arshadi S, Shahedi V, Lashgari AA. [Response of NGF and GDNF Indices to a Combined Intervention of MIIT Training and Quercetin in Older Adults (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3): 208-220.

doi <https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.584770.4194>

ABSTRACT

Background and Objectives Aging is associated with reduced neuronal function and lower neurotrophic factor levels. Although the independent effects of exercise and quercetin on neural factors have been reported, their combined effect on nerve growth factor (NGF) and glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) in older adults, and whether this combination provides additive benefits over exercise alone, remains unclear. Therefore, this study aimed to investigate the effects of moderate-intensity interval training (MIIT) and quercetin supplementation on serum NGF and GDNF levels in older men.

Subjects and Methods In this quasi-experimental study, 40 older men (aged 60–75 years) were randomly assigned to four groups: exercise, supplementation, exercise + supplementation, and control (n = 10 each). The training protocol consisted of 8 weeks of MIIT, 3 sessions/week (8–12 intervals of 2–3 minutes at 70–80% of maximum heart rate with active recovery). Supplementation groups received 500 mg/day quercetin. Serum NGF and GDNF levels were measured by ELISA.

Results NGF levels increased by approximately 14% and 17% in the exercise and exercise + supplementation groups, respectively, while GDNF levels increased by approximately 15% and 10%, respectively, compared to the control and supplementation groups ($P < 0.05$). However, no significant difference was observed between the two training groups ($P > 0.05$). Quercetin alone had no significant effect on NGF or GDNF ($P > 0.05$).

Conclusion MIIT with significant increases in NGF and GDNF appears to be a practical strategy for improving neurotrophic markers and supporting dopaminergic neurons in older adults. However, quercetin supplementation does not provide a significant additional benefit beyond exercise alone.

Keywords Aging, Moderate-intensity interval training, Quercetin, Neurotrophic factors.

Received: June 02, 2026

Revised: July 10, 2026

Accepted: August 10, 2026

*** Corresponding Author:**

Sajad Arshadi

Address: Department of Exercise Physiology, ST.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Tel: +982155545040

E-Mail: arshadi.sajad@iau.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Aging is accompanied by metabolic dysfunction, increased oxidative stress, chronic low-grade inflammation, and reduced efficiency of cellular repair pathways. Together, these changes may impair neural plasticity and weaken the mechanisms responsible for neuronal survival and maintenance (1). They can also increase the vulnerability of sensitive neural networks, particularly the dopaminergic system. Dopaminergic neurons are especially susceptible to mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species because of their high metabolic demand. Therefore, identifying practical and inexpensive interventions that promote a neuroprotective environment is important for maintaining neurological health in older adults (2, 3).

Neurotrophic factors play a central role in neural homeostasis, neuronal survival, synaptogenesis, and neuroplasticity. Nerve growth factor (NGF) binds to the tropomyosin receptor kinase A (TrkA) and activates signaling pathways such as PI3K/Akt and MAPK/ERK, which contribute to cell survival, inhibition of apoptosis, neuronal differentiation, and synaptic plasticity. NGF may also bind to the p75 neurotrophin receptor, producing survival-promoting or regulatory responses depending on the cellular context (4, 6). Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) is particularly important for the survival and function of dopaminergic neurons. It primarily acts through the GFR α 1/RET receptor complex, activating PI3K/Akt and Ras/MAPK signaling and protecting dopaminergic neurons against oxidative stress and mitochondrial dysfunction (7, 8).

Regular physical activity may increase neurotrophic support by improving vascular function, regulating metabolism, and activating the muscle-brain axis. Exercise-induced muscle contractions stimulate the release of myokines and peripheral signaling molecules that may improve cerebral blood flow, oxygen delivery, and neurotrophin-related gene expression (10, 13). Moderate-intensity interval training (MIIT) may be particularly suitable for older adults because it is tolerable, practical, and can produce physiological adaptations without imposing excessive stress (14, 15).

Quercetin is a flavonoid with antioxidant and anti-inflammatory properties. By activating Nrf2-related pathways, reducing reactive oxygen species, and inhibiting NF- κ B signaling, quercetin may create a cellular environment that facilitates NGF/TrkA and GDNF/GFR α 1-RET signaling (18, 19). Therefore, MIIT and quercetin may have complementary effects: exercise may stimulate neurotrophic-factor production, while quercetin may reduce oxidative and inflammatory barriers to neurotrophic signaling. This study investigated the effects of eight weeks of MIIT, quercetin supplementation, and their combination on serum NGF and GDNF concentrations in older men.

Methods

Participants and Study Design

In this quasi-experimental study, 40 eligible older men were recruited from 60 initial volunteers using purposive convenience sampling. Sample size was calculated with G*Power for analysis of covariance (ANCOVA) (effect size = 0.30, α = 0.05, power = 80%). Inclusion criteria were age 60–75 years, BMI 18.5–29.9 kg/m², general good health, no chronic disease, no nervous-system-affecting medication, less than 150 minutes of weekly physical activity, and normal sleep. Exclusion criteria included musculoskeletal injury, absence from >20% of sessions, nonadherence, or withdrawal. Participants were randomly assigned to four groups of 10 (MIIT, SUP, MIIT + SUP, control).

Measurements and Laboratory Procedures

Height and body mass were measured with a Seca 220 device. Blood was sampled 24 hours before the first session and 48 hours after the last; strenuous activity was avoided 48 hours beforehand. Samples were drawn from an antecubital vein (21-gauge), incubated for 30 minutes, and centrifuged at 1500 $\times$ g for 10 minutes at 4°C. Serum was aliquoted and stored at –80°C without repeated freeze-thaw cycles. NGF and GDNF were measured in triplicate by sandwich ELISA (absorbance 450 nm, reference 570 nm), quantified via four-parameter logistic regression, and repeated if the intra-assay CV exceeded 10%.

Training and Supplementation

MIIT was performed three times weekly for eight weeks with warm-up/cool-down. Weeks 1–4: eight two-minute intervals at 70–75% HRmax with two-minute recovery at 50%. Weeks 5–8: three-minute intervals at 75–80% HRmax. Heart rate was monitored with Polar H10. Supplementation groups consumed 500 mg quercetin daily after breakfast; control received placebo. Diet was held constant and assessed with three-day food records (Nutritionist IV).

Statistical Analysis

Data were reported as mean $\pm$ SD. Normality (Shapiro–Wilk), variance homogeneity (Levene), and ANCOVA assumptions were checked. One-way ANCOVA with baseline covariates and Bonferroni post hoc tests were used (SPSS version 26; P < 0.05).

Results

All 40 participants completed the study, with no between-group dietary differences.

NGF differed significantly between groups ($F=46.36$, P < 0.001). It rose ~14% in MIIT (142.18 $\rightarrow$ 162.25 pg/mL) and ~17% in MIIT + SUP (145.52 $\rightarrow$ 170.81 pg/mL), both significantly higher than SUP and control (P < 0.001). MIIT

vs. MIIT+SUP was not significant ($P = 0.223$), and quercetin alone did not differ from control ($P = 1.000P$).

GDNF also differed significantly ($F = 47.73$, $P < 0.001$), increasing ~15% in MIIT ($5.23 \rightarrow 6.03$ pg/mL) and ~10% in MIIT + SUP ($5.12 \rightarrow 5.34$ pg/mL), with both training groups exceeding SUP and control. Adding quercetin to MIIT gave no significant additional effect ($P = 0.196$), and supplementation alone was not significant versus control ($P = 0.50$).

Discussion

The main finding was that eight weeks of MIIT significantly increased serum NGF and GDNF in older men, whereas 500 mg/day of quercetin alone did not significantly affect either marker. Furthermore, combining quercetin with MIIT provided no statistically significant advantage over MIIT alone. These findings suggest that exercise was the primary stimulus responsible for the observed neurotrophic responses.

The increase in NGF may indicate enhanced systemic support for neuronal survival, repair, and synaptic plasticity through TrkA-mediated PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling. Similarly, increased GDNF may support dopaminergic neurons because GDNF activates GFR α 1/RET-dependent pathways involved in neuronal survival and resistance to oxidative and mitochondrial stress (7). However, because only serum concentrations were assessed, these results should not be interpreted as direct evidence of changes in brain tissue or dopaminergic neurons.

MIIT may have stimulated neurotrophic responses through repeated activation of the muscle-brain axis. Muscle contractions can promote myokine release, improve endothelial function and cerebral perfusion, and activate transcriptional pathways involved in neurotrophin synthesis (38, 39). The alternating work-and-recovery pattern may also provide an adequate metabolic and hemodynamic stimulus while remaining tolerable for older adults (40).

Despite its antioxidant and anti-inflammatory properties, quercetin did not enhance NGF or GDNF responses. This may be related to the participants' relatively healthy status, the eight-week intervention duration, the selected dose, individual differences in quercetin bioavailability, or a ceiling effect produced by exercise. Quercetin may also have influenced oxidative or inflammatory processes that were not measured and were therefore not reflected in serum

neurotrophic-factor concentrations.

The study was limited by its small sample, inclusion of men only, short intervention duration, and absence of oxidative-stress, inflammatory, cognitive, and motor-function outcomes. Quercetin bioavailability was also not measured. Future studies should include longer interventions, different quercetin doses, both sexes, and simultaneous assessment of biological and functional outcomes.

Conclusion

Eight weeks of MIIT significantly increased serum NGF and GDNF concentrations in older men. Daily supplementation with 500 mg of quercetin did not alter these neurotrophic factors independently or enhance their responses to training. MIIT may therefore be a practical, inexpensive nonpharmacological intervention to improve systemic neurotrophic support during aging. Nevertheless, direct neuroprotective effects cannot be confirmed without brain-specific, cognitive, motor, inflammatory, and oxidative-stress measurements.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved and conducted under the ethical approval code IR.IAU.M.REC.1405.256 by the Research Ethics Committee.

Funding

This research did not receive any specific grant or financial support from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author's contributions

First Author: Drafted the manuscript, collected the data, and wrote the discussion.

Second Author: Conceptualized the study and conducted the final review.

Third and Fourth Authors: Performed the data analysis and conducted the initial review.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

مقاله پژوهشی

پاسخ شاخص های NGF و GDNF به مداخله ترکیبی تمرینات MIIT و کوئرتستین در سالمندان

حمیدرضا جودکی نژاد^۱، سجاد ارشادی^{۲*}، ولی اله شاهدی^۳، امیرعباس لشگری^۴

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه فیزیولوژی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

Use your device to scan
and read the article online

Citation Joudaki Nejad HR, Arshadi S, Shahedi V, Lashgari AA. [Response of NGF and GDNF Indices to a Combined Intervention of MIIT Training and Quercetin in Older Adults (Persian)]. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2026; 25(3):208-220.

<https://doi.org/10.22118/jsmj.2026.584770.4194>

چکیده

زمینه و هدف: سالمندی با کاهش عملکرد نورونی و افت فاکتورهای نوروتروفیک همراه است. باوجود تأثیر مجزای تمرین و کوئرتستین در فاکتورهای عصبی، تأثیر ترکیبی آن‌ها در فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF) در سالمندان و مزیت افزایشی آن در مقایسه با تمرین به تنهایی، ناشناخته است. ازاین‌رو، هدف این پژوهش بررسی اثر تمرین تناوبی با شدت متوسط (MIIT) و مکمل کوئرتستین بر سطوح NGF و GDNF در مردان سالمند بود.

روش بررسی: در پژوهش نیمه‌تجربی حاضر، چهل مرد سالمند (۶۰ تا ۷۵ سال) به‌صورت تصادفی در چهار گروه MIIT، مکمل، تمرین+مکمل و کنترل قرار گرفتند (هر گروه ده نفر). برنامه تمرینی به‌مدت هشت هفته MIIT، سه جلسه در هفته (هشت تا دوازده تناوب دو تا سه دقیقه‌ای با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب پیشینه با استراحت فعال) اجرا شد و گروه‌های مکمل روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم کوئرتستین دریافت کردند. سطوح سرمی NGF و GDNF با روش الایزا اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سطوح NGF در گروه‌های تمرین و تمرین+مکمل به‌ترتیب حدود ۱۴ و ۱۷ درصد افزایش و سطوح GDNF در مقایسه با گروه کنترل و مکمل حدود ۱۵ و ۱۰ درصد افزایش یافت ($P<0/05$). باین‌حال، بین دو گروه تمرینی با و بدون مکمل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$). مصرف کوئرتستین به‌تنهایی در NGF و GDNF اثر معنی‌داری نداشت ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: MIIT با افزایش معنی‌دار NGF و GDNF، رویکردی عملی برای بهبود شاخص‌های نوروتروفیک و حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک در سالمندان است؛ درحالی‌که افزودن کوئرتستین در مقایسه با تمرین به‌تنهایی، مزیت افزایشی معنی‌داری ندارد.

کلیدواژه‌ها: سالمندی، تمرین تناوبی با شدت متوسط، کوئرتستین، نوروتروفین.



تاریخ دریافت: ۱۲ خرداد ۱۴۰۵

دریافت اصلاحات: ۱۹ تیر ۱۴۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۹ مرداد ۱۴۰۵

* نویسنده مسئول:

سجاد ارشادی

نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تلفن: ۹۸۲۱۵۵۵۴۰۴۰

رایانامه: arshadi.sajad@iaau.ac.ir

مقدمه

پیری با مجموعه‌ای از تغییرات زیستی، نظیر اختلالات متابولیک، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب خفیف مزمن و کاهش کارایی مسیرهای ترمیمی، همراه است که در نهایت می‌تواند به افت پلاستیسیته عصبی و تضعیف سازوکارهای بقا و نگهداری نورون‌ها منجر شود (۱). این وضعیت در سالمندان نه تنها با کاهش عملکردهای شناختی و حرکتی همراه است، بلکه زمینه را برای آسیب‌پذیری بیشتر شبکه‌های عصبی حساس، از جمله سیستم دوپامینرژیک، فراهم می‌کند. نورون‌های دوپامینرژیک به دلیل نیاز متابولیک زیاد و حساسیت به اختلالات میتوکندری و گونه‌های فعال اکسیژن، در برابر شرایط نامطلوب زیستی آسیب‌پذیرترند؛ از این رو، شناسایی مداخلات قابل اجرا و کم‌هزینه که بتوانند محیطی نورحمایتی ایجاد کنند، از منظر پیشگیری و ارتقای سلامت عصبی سالمندان اهمیت ویژه‌ای دارد (۲، ۳).

در این میان، فاکتورهای رشد عصبی در حفظ هموستاز عصبی، بقای نورونی، سیناپتوز و سازگاری‌های عصبی، نقش مرکزی ایفا می‌کنند. عامل رشد عصبی (Nerve Growth Factor; NGF) از طریق اتصال به گیرنده تیروزین کینازی TrkA آبشارهای پیام‌رسانی کلیدی مانند مسیر PI3K/Akt (تقویت بقا و مهار آپوپتوز) و MAPK/ERK (تسهیل تمایز و پلاستیسیته سیناپسی) را فعال می‌کند؛ درحالی‌که اتصال NGF به گیرنده $p75^{\text{NTR}}$ می‌تواند بسته به زمینه سلولی، سیگنال‌دهی را به سمت بقا یا مسیرهای تنظیمی/آسیبی سوق دهد (۴-۶). از سوی دیگر، فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor; GDNF) به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل محافظتی برای نورون‌های دوپامینرژیک شناخته می‌شود و عمدتاً از طریق کمپلکس گیرنده‌های GFR α 1/RET عمل می‌کند. فعال‌سازی RET نیز مسیرهای PI3K/Akt و Ras/MAPK را تحریک و در برابر استرس اکسیداتیو و اختلالات میتوکندری، از پایداری عملکرد دوپامینرژیک حمایت می‌کند (۷، ۸). بنابراین، بررسی پاسخ NGF و به ویژه GDNF به مداخلات سبک زندگی می‌تواند تصویری از ظرفیت نورحمایتی بدن و امکان تقویت سازوکارهای نگهداری نورونی در سالمندی ارائه دهد (۹).

از سوی دیگر، فعالیت بدنی منظم به عنوان مداخله غیردارویی مؤثر، می‌تواند با بهبود عملکرد عروقی، تنظیم متابولیک و فعال‌سازی محور عضله - مغز زمینه افزایش یا تعدیل فاکتورهای نورحمایتی را فراهم کند. در چهارچوب این محور، انقباضات عضلانی طی تمرین به آزادسازی برخی مایوکاین‌ها و پیام‌رسان‌های محیطی منجر می‌شود که می‌توانند از طریق بهبود جریان خون مغزی، افزایش دسترسی اکسیژن و مواد مغذی و نیز فعال‌سازی مسیرهای وابسته به کسپیم و فاکتورهای رونویسی (مانند CREB)، بیان ژن‌های مرتبط با نوروتروفین‌ها را در نورون‌ها و سلول‌های گلیال تقویت کنند (۱۰-۱۳). در میان روش‌های تمرینی، تمرین تناوبی با شدت متوسط (Moderate-intensity interval)

(training; MIIT) به دلیل شدت قابل تحمل، قابلیت پایداری و امکان اجرای ایمن در سالمندان، گزینه‌ای کاربردی برای ایجاد سازگاری‌های فیزیولوژیک و عصبی به شمار می‌رود (۱۴، ۱۵). با این حال، سالمندی اغلب با بار اکسیداتیو و التهابی بالاتر همراه است؛ وضعیتی که می‌تواند کارایی سیگنال‌دهی نوروتروفیک، از جمله پایداری مسیرهای TrkA و RET، را محدود کند و پاسخ‌های سازشی مطلوب را کاهش دهد (۱۶، ۱۷). در این زمینه، کوئرتستین به عنوان فلاونوئید با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، از نظر نظری می‌تواند نقش حمایت‌کننده محیط زیستی را ایفا کند؛ به گونه‌ای که با کاهش گونه‌های فعال اکسیژن و تعدیل التهاب، از جمله از مسیرهای مرتبط با Nrf2 و مهار سیگنال‌دهی NF- κ B، شرایط را برای انتقال پیام‌های بقای NGF/TrkA و GDNF/GFR α 1-RET مساعدتر کند (۱۸، ۱۹).

بر این اساس، ترکیب MIIT و کوئرتستین ممکن است از طریق دو سازوکار مکمل عمل کند: تمرین به عنوان محرک افزایش تولید/رها سازی فاکتورهای نورحمایتی و فعال‌سازی مسیرهای سازشی، و کوئرتستین به عنوان عامل کاهش‌دهنده موانع اکسیداتیو/التهابی و تقویت کارایی سیگنال‌دهی (۲۰، ۲۱). با وجود شواهد نسبتاً گسترده درباره تأثیر مجزای تمرین یا ترکیبات پلی‌فنولی در برخی شاخص‌های عصبی، هنوز مشخص نیست که ترکیب MIIT و کوئرتستین در سالمندان تا چه حد می‌تواند موجب تغییرات معنی‌دار در NGF و به ویژه GDNF شود و آیا این ترکیب در مقایسه با تمرین به تنهایی مزیت افزایشی (سینرژیستی) ایجاد می‌کند یا خیر.

با توجه به روند روبه‌رشد جمعیت سالمند در ایران و جهان و افزایش بار ناشی از اختلالات عصبی مرتبط با سن، شناسایی راهبردهای ایمن، کم‌هزینه و عملی برای حفظ عملکرد نورونی و تأخیر در افت شناختی و حرکتی، ضرورتی حیاتی محسوب می‌شود. از آنجاکه تاکنون، مطالعه‌ای به بررسی اثر هم‌زمان MIIT و کوئرتستین در NGF و GDNF در جمعیت سالمند نپرداخته است، روشن‌شدن این موضوع می‌تواند به طراحی برنامه‌های تمرینی و تغذیه‌ای مؤثرتر برای حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های نورودژنراتیو در سالمندان کمک کند. بر این اساس، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط، مصرف مکمل کوئرتستین و مداخله ترکیبی آن‌ها بر سطوح سرمی NGF و GDNF در مردان سالمند بود.

روش بررسی

در پژوهش نیمه‌تجربی حاضر، پس از انتشار فراخوان اولیه، ۶۰ نفر داوطلب واجد شرایط اولیه برای شرکت در مطالعه شناسایی و بررسی شدند. پس از بررسی معیارهای ورود به مطالعه، ۴۰ نفر از افراد واجد شرایط، با استفاده از روش نمونه‌گیری هدفمند و در دسترس، به عنوان نمونه پژوهش انتخاب شدند. تعیین حجم نمونه با استفاده از نرم‌افزار GPower و بر مبنای آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) صورت گرفت. با لحاظ کردن اندازه اثر

نهایی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای حفظ فعالیت بیولوژیک فاکتورها، از چرخه‌های مکرر یخ‌زدگی و ذوب نمونه‌ها اکیداً خودداری شد.

غلظت سرمی NGF و GDNF با استفاده از کیت‌های الایزای ساندوچی از شرکت زلیبو (Zellbio) آلمان و دقیقاً مطابق با پروتکل پیشنهادی سازنده اندازه‌گیری شد. نمونه‌ها در صورت لزوم با بافر اختصاصی کیت رقیق و به همراه استانداردهای کالیبراسیون و کنترل‌های داخلی به چاهک‌های پلیت اضافه شدند. پس از اتمام مراحل انکوباسیون، شست‌وشو و افزودن آنتی‌بادی متصل به HRP، واکنش رنگ‌سنجی با افزودن سوبسترای TMB آغاز و در نهایت، با محلول اسید سولفوریک (۱ مولار) متوقف شد. جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر (با تصحیح طول موج مرجع ۵۷۰ نانومتر) با دستگاه الایزا ریدر قرائت شد. غلظت نهایی هر فاکتور با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک چهارپارامتری (4PL) محاسبه و بر حسب pg/mL گزارش شد. تمامی نمونه‌ها در سه تکرار سنجش شدند و در صورت وجود ضریب تغییرات درون کیتی (CV) بیش از ۱۰ درصد، آزمون مجدداً تکرار شد.

برنامه تمرین تناوبی با شدت متوسط

برنامه تمرینی شامل هشت هفته MIIT، با فراوانی سه جلسه در هفته و به صورت غیرمتوالی (روزهای فرد) بود. هر جلسه تمرینی شامل پنج دقیقه گرم کردن (دویدن نرم و حرکات پویا)، بخش اصلی تمرین و پنج دقیقه سردکردن (کشش ایستا) بود. بخش اصلی تمرینات در هفته‌های اول تا چهارم شامل هشت تکرار دودقیقه‌ای با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه بود که با فواصل استراحت فعال دودقیقه‌ای (شدت ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه) از یکدیگر مجزا می‌شدند. در چهار هفته پایانی (هفته پنج تا هشت)، برای رعایت اصل اضافه بار، زمان فعالیت به سه دقیقه و شدت آن به ۷۵ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه افزایش یافت (۲۴) (جدول ۱). به منظور کنترل دقیق متغیرهای فیزیولوژیک، شدت تمرین در تمامی جلسات به طور مداوم با استفاده از مانیتور ضربان قلب پولار H10 (فنلاند) پایش شد. ضربان قلب بیشینه هر فرد نیز با استفاده از فرمول استاندارد ((سن×۰/۷-۲۰۸= ضربان قل بیشینه) محاسبه شد. تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم پژوهشگر و در شرایط محیطی یکسان اجرا شد.

نحوه مصرف مکمل‌ها

این مطالعه به صورت دوسوکور اجرا شد. آزمودنی‌های گروه‌های مکمل (SUP و MIIT+SUP) به مدت هشت هفته، روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم کوئرستین (کپسول کوئر پلاس-پارس حیان) را پس از صبحانه مصرف کردند، درحالی‌که گروه کنترل پلاسبوی مشابه دریافت کرد. به منظور تضمین پایبندی به پروتکل، مصرف مکمل تحت نظارت حضوری و پیگیری‌های تلفنی منظم قرار داشت (۲۵، ۲۶).

برابر با ۳/۰، سطح خطای آلفا ۰/۰۵، توان آماری ۰/۸۰ و تعداد کل آزمودنی‌ها ۴۰ نفر برآورد شد که به طور همسان، در چهار گروه (هر گروه ۱۰ نفر) توزیع شدند (۲۲).

معیارهای ورود به پژوهش عبارت بودند از: دامنه سنی ۶۰ تا ۷۵ سال، شاخص توده بدنی (Body mass index; BMI) بین ۱۸/۵ تا ۲۹/۹ کیلوگرم بر مترمربع، برخوردار بودن از سلامت عمومی، فقدان بیماری‌های بالینی مزمن، استفاده نکردن از هرگونه دارو یا مکمل تأثیرگذار در سیستم عصبی، داشتن فعالیت بدنی محدود (کمتر از ۱۵۰ دقیقه در هفته) و برخوردار بودن از چرخه خواب طبیعی. سنجش سلامت عمومی و سطح فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان به ترتیب با بهره‌گیری از پرسش‌نامه سلامت عمومی گلدبرگ (General Health Questionnaire; GHQ) و پرسش‌نامه بین‌المللی فعالیت بدنی (International Physical Activity Questionnaire; IPAQ) انجام پذیرفت.

معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد ذیل بود: ابتلا به آسیب‌های عضلانی اسکلتی حین اجرای پروتکل، غیبت بیش از ۲۰ درصد در جلسات تمرینی، پایبند نبودن به دستورالعمل مصرف مکمل یا انصراف داوطلبانه از ادامه تحقیق. در نهایت، پس از غربالگری نهایی، آزمودنی‌ها با استفاده از الگوریتم تصادفی‌سازی وبسایت randomizer.org در چهار گروه مجزا ۱. MIIT، ۲. مکمل دهی کوئرستین (SUP)، ۳. تلفیق تمرین و مکمل (MIIT+SUP) و ۴. گروه کنترل تقسیم شدند.

اندازه‌گیری شاخص‌های تن‌سنجی

سنجش قد و وزن آزمودنی‌ها با استفاده از دستگاه سکا (SECA) (مدل ۲۲۰) انجام شد. قد برطبق صفحه فرانکفورت و وزن در شرایط استاندارد اندازه‌گیری شد؛ سپس BMI براساس مقادیر به دست آمده محاسبه شد (۲۳).

اندازه‌گیری NGF و GDNF

نمونه‌گیری خون وریدی را کارشناس مجرب آزمایشگاه در دو مرحله انجام داد: مرحله اول ۲۴ ساعت پیش از شروع اولین جلسه تمرینی و مرحله دوم ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی. برای استانداردسازی شرایط فیزیولوژیک، آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت پیش از خون‌گیری از انجام هرگونه فعالیت بدنی شدید منع شدند. خون‌گیری از ورید بازویی با استفاده از سوزن گیج ۲۱ و تحت شرایط آسپتیک صورت گرفت. به منظور به حداقل رساندن آثار پیش تحلیلی، نظیر همولیز و آزادسازی فاکتورهای پلاکتی، اعمال تورنیکت به کمتر از شصت ثانیه محدود شد. نمونه‌ها در لوله‌های فعال‌کننده لخته (بدون ضد انعقاد) جمع‌آوری و پس از سی دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، به منظور جداسازی سرم با سانتریفیوژ یخچال‌دار (دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، سرعت ۱۵۰۰×g، مدت ۱۰ دقیقه) سانتریفیوژ شدند. سرم جدا شده به دقت و بدون تماس با لایه بافی‌کت (buffy coat) در میکروتیوب‌های استریل پلی‌پروپیلن تقسیم (Aliquot) و تا زمان آنالیز

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی با شدت متوسط

توضیحات	شدت تمرین	مدت زمان	بخش تمرین
پیاده روی سبک و حرکات پویا	۴۰ تا ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۵ تا ۱۰ دقیقه	گرم کردن
پیاده روی تند یا دویدن آرام	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۴ دقیقه	فعالیت تناوبی
کاهش شدت به صورت فعال	۴۰ تا ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۳ دقیقه	ریکاوری فعال
براساس توان آزمودنی	—	۴ تا ۶ نوبت	تعداد تناوب
حرکات کششی و تنفسی	کمتر از ۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۵ دقیقه	سرد کردن

وضعیت تغذیه‌ای شرکت کنندگان

به منظور کنترل متغیرهای مداخله گر، از آزمودنی‌ها خواسته شد رژیم غذایی معمول خود را در طول دوره مطالعه حفظ کنند. وضعیت تغذیه‌ای شرکت کنندگان در دو بازه زمانی (یک هفته پیش و یک هفته پس از مداخله) از طریق ثبت یادآمد خوراک سه روزه (دو روز عادی و یک روز تعطیل) ارزیابی و پایش شد. داده‌های حاصل از یادآمد غذایی با استفاده از نرم افزار IV Nutritionist (۲۷) آنالیز شد تا نبود تفاوت معنادار در میزان دریافت انرژی روزانه و درشت مغذی‌ها بین گروه‌ها در طول دوره پژوهش تأیید شود.

روش تجزیه و تحلیل اندازه گیری داده‌ها

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد گزارش شدند. با توجه به وجود تفاوت‌های اولیه احتمالی بین گروه‌ها در متغیرهای وابسته در پیش‌آزمون، از تحلیل کوواریانس برای کنترل اثر این تفاوت‌ها استفاده شد. پیش از تحلیل، نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس‌ها با

آزمون لون بررسی و تأیید شد. همچنین، پیش فرض‌های تحلیل کوواریانس شامل همگنی شیب‌های رگرسیون (از طریق بررسی اثر تعاملی متغیر مستقل و پیش‌آزمون) و وجود رابطه خطی بین متغیر هم‌پراش و متغیر وابسته، ارزیابی و تأیید شد. برای مقایسه میانگین‌های گروه‌ها با کنترل اثر پیش‌آزمون، از آزمون تحلیل کوواریانس یک‌عاملی (One-way ANCOVA) و برای مقایسه‌های جفتی از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این پژوهش، چهار نفر حضور داشتند که به صورت مساوی در چهار گروه دهنفره تقسیم شدند. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی شرکت کنندگان به تفکیک گروه در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت کنندگان به تفکیک گروهی

گروه‌ها	تمرین	تمرین + مکمل	مکمل	کنترل
سن (سال)	$68 \pm 3/6$	$41 \pm 4/1$	$64 \pm 3/5$	$64 \pm 3/8$
وزن (کیلوگرم)	$79/68 \pm 4/8$	$76/54 \pm 5/4$	$77/74 \pm 4/4$	$79/47 \pm 5/6$
قد (سانتی‌متر)	$174/67 \pm 3/9$	$173/88 \pm 4/8$	$172/74 \pm 4/4$	$174/57 \pm 3/7$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	$26/05 \pm 2/1$	$25/41 \pm 1/5$	$26/10 \pm 1/85$	$26/15 \pm 1/7$

نتایج وضعیت تغذیه‌ای شرکت کنندگان

به منظور کنترل و پایش وضعیت تغذیه‌ای، مقادیر کالری دریافتی و درشت مغذی‌ها (کربوهیدرات، پروتئین و چربی) در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون براساس یادآمد غذایی سه روزه استخراج و با استفاده از نرم افزار Nutritionist IV تحلیل شد. نتایج مندرج در جدول ۳ نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان کالری و ترکیبات رژیم غذایی بین گروه‌ها در طول دوره مطالعه وجود نداشت (۲۸).

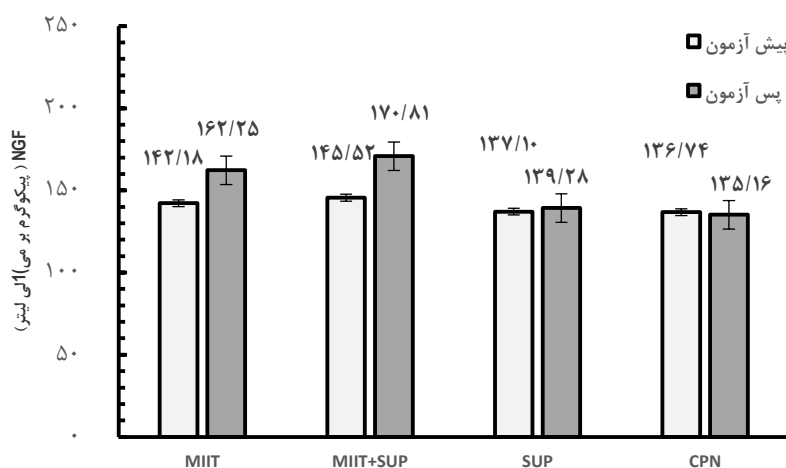
نتایج جدول ۳ آنکوا نشان داد بین گروه‌ها در سطوح NGF اختلاف

معنی‌داری وجود دارد ($F=46/36$; $P=0/001$). آزمون تعقیبی در جدول ۴ مشخص کرد که گروه‌های MIIT و MIIT+SUP در مقایسه با گروه‌های کنترل و مکمل به طور معنی‌داری سطوح NGF بالاتری داشتند ($P=0/001$). با این حال، تفاوت بین دو گروه تمرینی (با و بدون مکمل) معنی‌دار نبود ($P=0/233$) و مصرف مکمل به تنهایی نیز در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری نداشت ($P=1/00$) (نمودار ۱).

جدول ۳. انرژی مصرفی و درشت مغذی‌ها

گروه‌ها	زمان	تمرین	تمرین+مکمل	مکمل	کنترل	معنی داری
انرژی مصرفی کل (کیلوکالری)	پیش از دوره	۲۳۶۰/۱۴ ± ۴۸/۷۴	۲۳۵۰/۶۶ ± ۶۵/۸۸	۳۱۵۰/۶۰ ± ۶۵/۸۸	۲۳۷۸/۱۷ ± ۱۴۵/۴۰	۰/۴۸
	پس از دوره	۲۳۱۸/۸۳ ± ۱۲۳/۷۱	۲۳۳۵/۰۵ ± ۹۴/۵۷	۲۱۷۵/۰۶ ± ۹۴/۵۷	۲۳۱۲/۲۰ ± ۱۳۶/۰۹	۰/۹۹
کربوهیدرات (گرم)	پیش از دوره	۳۰۰/۲۲ ± ۱۴/۴۶	۳۰۱/۶۳ ± ۵/۹۱	۲۹۵/۶۰ ± ۵/۹۱	۳۰۳/۵۲ ± ۱۶/۸۳	۰/۹۱
	پس از دوره	۳۰۵/۵۸ ± ۲۵/۲۵	۳۰۶/۶۸ ± ۱۹/۲۹	۳۰۳/۶۱ ± ۱۹/۲۹	۳۰۳/۱۹ ± ۱۹/۶۵	۰/۹۹
چربی (گرم)	پیش از دوره	۷۵/۲۱ ± ۳/۷۴	۷۳/۱۲ ± ۶/۱۹	۷۰/۱۰ ± ۶/۱۹	۷۴/۹۴ ± ۱۲/۷۲	۰/۸۸
	پس از دوره	۶۸/۹۵ ± ۳/۵۸	۷۰/۰۶ ± ۶/۰۴	۶۷/۰۶ ± ۶/۰۴	۶۸/۷۸ ± ۱۲/۷۲	۰/۹۵
پروتئین (گرم)	پیش از دوره	۹۵/۵۵ ± ۱۰/۱۸	۹۷/۳۵ ± ۹/۱۹	۹۳/۳۰ ± ۹/۱۹	۹۶/۳۵ ± ۱۳/۳۳	۰/۹۶
	پس از دوره	۹۳/۹۴ ± ۴/۴۶	۹۷/۸۱ ± ۱۰/۶۱	۹۵/۸۱ ± ۱۰/۶۱	۹۵/۰۴ ± ۱۷/۲۷	۰/۸۶

*تفاوت‌های درون گروهی؛ **تفاوت‌های بین گروهی



نمودار ۱. تغییرات پیش و پس‌آزمون مربوط به NGF بین گروه‌ها

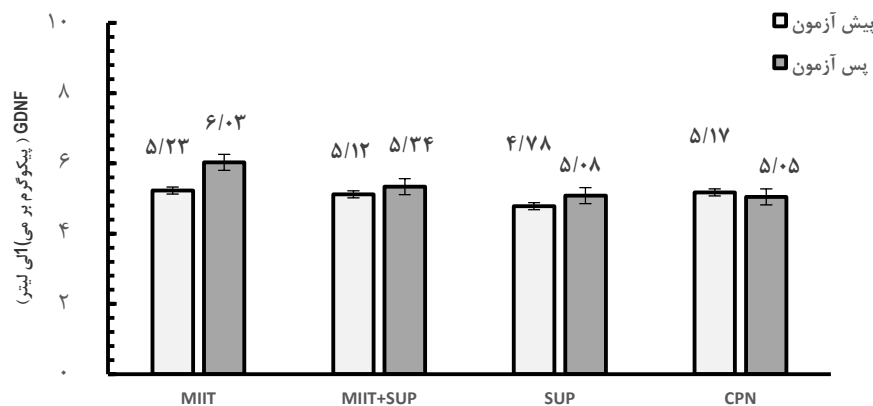
قبلی، افزودن مکمل به تمرین ($P=0/196$) یا مصرف مکمل به تنهایی ($P=0/505$) در مقایسه با گروه‌های متناظر تغییر معناداری ایجاد نکرد (نمودار ۲).

درخصوص GDNF نیز تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار بود ($F=47/73$; $P=0/001$). گروه‌های MIIT+SUP و MIIT در مقایسه با گروه‌های کنترل و مکمل افزایش معنی‌داری نشان دادند ($P<0/05$). مشابه نتایج

جدول ۵. نتایج آزمون آنالیز تعقیبی متغیرهای پژوهش در بین گروه‌ها

متغیر	گروه‌ها	معنی داری
فاکتور رشد عصبی (پیکوگرم بر میلی لیتر)	تمرین+مکمل	۰/۲۲۳
	تمرین	۰/۰۰۱*
	کنترل	۰/۰۰۱*
	مکمل	۰/۰۰۱*
	تمرین+مکمل	۰/۰۰۱*
	مکمل	۱/۰۰
فاکتور نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (پیکوگرم بر میلی لیتر)	تمرین	۰/۱۹۶
	تمرین	۰/۰۱۱*
	کنترل	۰/۰۰۱*
	مکمل	۰/۰۰۱*
	تمرین+مکمل	۰/۰۰۱*
	مکمل	۰/۵۰۵

* سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.



نمودار ۲. تغییرات پیش و پس از آزمون مربوط به GDNF بین گروه‌ها

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که پس از هشت هفته مداخله، سطوح NGF در گروه MIIT حدود ۱۴ درصد (از ۱۸/۱۴۲ به ۲۵/۱۶۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و در گروه MIIT+SUP حدود ۱۷ درصد (از ۵۲/۱۴۵ به ۸۱/۱۷۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) افزایش یافت. همچنین سطوح GDNF در گروه MIIT حدود ۱۵ درصد (از ۲۳/۵ به ۰۳/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و در گروه MIIT+SUP حدود ۱۰ درصد (از ۱۲/۵ به ۳۴/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) افزایش نشان داد. در حالی که مصرف کوثرستین به تنهایی در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد (تغییرات NGF از ۱۰/۱۳۷ به ۲۸/۱۳۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و GDNF از ۷۸/۴ به ۰۸/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، هر دو غیرمعنی‌دار). همچنین، تفاوت بین گروه تمرین و گروه تمرین همراه با مکمل معنی‌دار نبود. این الگوی نتایج نشان می‌دهد که تمرین تناوبی با شدت متوسط عامل اصلی تحریک پاسخ نوروتروفیک بوده است و مصرف کوثرستین در دوز و مدت‌زمان به کاررفته در پژوهش حاضر، اثر افزایشی معنی‌داری بر پاسخ NGF و GDNF ایجاد نکرده است. از منظر فیزیولوژیک، افزایش هم‌زمان NGF و GDNF در گروه‌های تمرینی می‌تواند نشان‌دهنده تقویت، بهبود سازوکارهای بقا و ترمیم نورونی و افزایش آمادگی سیستم عصبی برای مقابله با تغییرات زیستی وابسته به سالمندی باشد (۲۹، ۳۰).

نتایج حاضر از این نظر اهمیت دارد که سالمندی با افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب خفیف مزمن، اختلال عملکرد میتوکندری و کاهش کارایی مسیرهای ترمیمی همراه است؛ عواملی که در مجموع، می‌توانند موجب افت پلاستیسیته عصبی و کاهش حمایت از نورون‌ها شوند (۲، ۳۱). در این میان، نورون‌های دوپامینرژیک به دلیل نیاز زیاد متابولیک، تولید بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن و حساسیت ویژه به اختلالات میتوکندری، در برابر شرایط نامطلوب ناشی از سالمندی آسیب‌پذیرترند (۳۲). با توجه به افزایش حدود ۱۵ درصدی GDNF در گروه MIIT و حدود ۱۰ درصدی در گروه MIIT+SUP، این یافته می‌تواند حائز اهمیت تلقی شود؛ زیرا GDNF

یکی از اصلی‌ترین فاکتورهای نورحمایتی برای حفظ بقا، تمایز و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک به شمار می‌رود (۳۳، ۳۴). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که افزایش GDNF در پاسخ به MIIT می‌تواند بیانگر ایجاد محیطی مساعدتر برای حمایت از مسیرهای دوپامینرژیک و کاهش آسیب‌پذیری عصبی وابسته به سن باشد.

همچنین، افزایش حدود ۱۴ تا ۱۷ درصدی NGF در گروه‌های تمرینی، با توجه به نقش آن در بقای نورونی، ترمیم عصبی و پلاستیسیته سیناپسی، نشان‌دهنده تقویت ظرفیت سازشی و نورحمایتی سیستم عصبی سالمندان در پاسخ به تمرین تناوبی با شدت متوسط است؛ اگرچه شواهد مستقیم درباره تغییرات NGF و به‌ویژه GDNF در پاسخ به تمرین تناوبی با شدت متوسط در سالمندان محدود است. از این رو، نتایج حاضر می‌تواند به گسترش دانش موجود در این زمینه کمک کند. کریستین و همکاران گزارش کردند که فعالیت ورزشی در بیماران مبتلایه پارکینسون می‌تواند با افزایش فاکتورهای نوروتروفیک، به‌ویژه GDNF، موجب بهبود نوروپلاستیسیته و عملکرد حرکتی شود. همچنین، آن‌ها بیان کردند که ورزش منظم نقش محافظت عصبی دارد (۳۵). فرناندز دل اولمو و همکاران اثر تمرینات هوازی و هدف‌محور را در بیماران پارکینسون بررسی کردند و نشان دادند که پاسخ فاکتورهای نوروتروفیک مانند GDNF به شدت و مدت تمرین وابسته است، هرچند تغییرات سرمی معنادار در همه شاخص‌ها مشاهده نشد (۳۶). در مطالعه‌ای دیگر، ساباتینو و همکاران نشان دادند که دوازده هفته تمرین چندجهتی، شامل تمرینات هوازی، مقاومتی و تعادلی، باعث افزایش معنی‌دار BDNF و GDNF در بیماران پارکینسون شد و می‌تواند به بهبود عملکرد عصبی کمک کند (۳۴). همچنین، در مرور نظام‌مند ژو و همکاران گزارش شد که تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات هوازی و HIIT، می‌توانند از طریق افزایش نوروتروفین‌ها نظیر NGF و GDNF باعث تقویت نوروپلاستیسیته و بهبود عملکرد شناختی و حرکتی شوند (۳۷).

افزایش NGF و GDNF در گروه‌های تمرینی را می‌توان با نقش نورحمایتی این دو فاکتور توضیح داد. NGF از طریق گیرنده TrkA و فعال‌سازی مسیرهای PI3K/Akt و MAPK/ERK در بقا، ترمیم

از آنجا که پاسخ نوروتروفیک معمولاً به محرک‌های مکانیکی، متابولیک و عصبی ناشی از فعالیت بدنی وابستگی دارد، مصرف مکمل بدون همراهی با محرک تمرینی ممکن است برای فعال‌سازی مسیرهای RET، TrkA و فاکتورهای رونویسی مرتبط با سازگاری عصبی کافی نباشد (۴۵).

براساس این تفسیر، می‌توان گفت که در پژوهش حاضر، MIIT نقش اصلی را در فعال‌سازی پاسخ‌های نوروتروفیک ایفا کرده است؛ به گونه‌ای که افزایش ۱۴ تا ۱۷ درصدی NGF و ۱۰ تا ۱۵ درصدی GDNF در گروه‌های تمرینی رخ داد، درحالی که کوثرستین نتوانسته است این پاسخ را به‌طور معنی‌دار تقویت کند. این موضوع ممکن است نشان دهد که در مردان سالمند سالم، تمرین تناوبی با شدت متوسط به‌تنهایی محرکی کافی برای افزایش NGF و GDNF است. باوجوداین، برای نتیجه‌گیری قطعی دربارهٔ نبود اثر سینرژیستی کوثرستین، انجام مطالعاتی با دوره‌های طولانی‌تر، دوزهای متفاوت، بررسی زیست‌فراهمی مکمل و اندازه‌گیری هم‌زمان شاخص‌های التهابی و اکسیداتیو ضروری است. همچنین، ممکن است بررسی افراد سالمند با خطر بالاتر اختلالات عصبی، التهاب مزمن بیشتر یا آمادگی جسمانی کمتر، تصویر دقیق‌تری از نقش احتمالی کوثرستین در تقویت سازگاری‌های عصبی ناشی از تمرین ارائه دهد.

از قوت‌های پژوهش حاضر می‌توان به کنترل دقیق رژیم غذایی شرکت‌کنندگان از طریق ثبت یادآمد خوراک سه‌روژه و تحلیل آن با نرم‌افزار معتبر Nutritionist IV، استفاده از طرح یک‌سوکور، پایش مداوم ضربان قلب در طول جلسات تمرینی با مانیتور پولار H10 و کنترل شرایط محیطی و فیزیولوژیک خون‌گیری اشاره کرد. باوجود این قوت‌ها، محدودیت‌هایی نیز در مطالعه حاضر وجود داشت که تفسیر نتایج را با احتیاط مواجه می‌کند. گرچه اندازه‌گیری صرفاً سرمی NGF و GDNF نمایی از پاسخ سیستمیک ارائه می‌دهد، بازتاب مستقیم تغییرات در بافت مغز یا نواحی خاصی مانند جسم سیاه نیست و اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو، التهابی، شناختی و عملکرد حرکتی می‌توانست به تبیین بهتر مکانیسم‌های اثر کمک کند. همچنین، محدودبودن جامعه پژوهش به مردان سالمند، اندازه نمونه نسبتاً محدود (چهل نفر)، مدت مداخلهٔ هشت‌هفته‌ای و اندازه‌گیری نکردن زیست‌فراهمی کوثرستین و دوزهای مختلف آن، از دیگر محدودیت‌هایی هستند که تعمیم‌پذیری و قطعیت نتایج را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. انجام مطالعات آتی با رفع این محدودیت‌ها و اندازه‌گیری هم‌زمان شاخص‌های یادشده می‌تواند تصویر روشن‌تری از نقش کوثرستین در تقویت سازگاری‌های عصبی ناشی از تمرین ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته MIIT با افزایش معنی‌دار سطوح سرمی NGF (حدود ۱۴ تا ۱۷ درصد) و GDNF (حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد) در مردان سالمند همراه است که می‌تواند بیانگر تقویت محیط نورحمایتی و حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک باشد. بااین‌حال،

عصبی و پلاستیسیتهٔ سیناپسی نقش دارد. GDNF نیز با اتصال به کمپلکس GFR α 1/RET و فعال‌سازی مسیرهای مشابه، به‌ویژه در حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش مقاومت آن‌ها در برابر استرس اکسیداتیو مؤثر است (۷). یکی از سازوکارهای احتمالی اثر MIIT در افزایش NGF و GDNF، فعال‌سازی محور عضله - مغز است. انقباضات مکرر عضلانی طی تمرین با رهاسازی مایوکاین‌ها، افزایش جریان خون، بهبود عملکرد اندوتلیال و اکسیژن‌رسانی، می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با نوروتروفین‌ها را در نورون‌ها و سلول‌های گلیال تقویت کند (۳۸، ۳۹). همچنین، الگوی متناوب فعالیت و بازیافت در MIIT احتمالاً محرک متابولیک و هومودینامیک کافی را بدون فشار بیش از حد فراهم می‌کند؛ موضوعی که برای سالمندان از نظر ایمنی و اثربخشی اهمیت ویژه‌ای دارد (۴۰).

درخصوص مکمل کوثرستین، یافته‌های حاضر نشان داد که مصرف آن به‌تنهایی تغییر معنی‌داری در NGF و GDNF ایجاد نکرد و افزودن آن به MIIT نیز موجب اثر افزایشی معنی‌دار در مقایسه با تمرین تنها نشد؛ به‌گونه‌ای که تفاوت بین دو گروه تمرین و تمرین+مکمل برای NGF ($P=0/223$) و برای GDNF ($P=0/196$) معنی‌دار نبود و مصرف کوثرستین به‌تنهایی نیز باوجود تغییرات جزئی (افزایش حدود ۵/۱ درصدی NGF و حدود ۶ درصدی GDNF)، نتوانست به سطح معنی‌داری برسد. این نتیجه نشان می‌دهد که کوثرستین در شرایط مطالعه حاضر، احتمالاً برای افزایش نوروتروفین‌ها نقش محرک مستقیم نداشته است. اگرچه کاسوسو و همکاران در عملکرد عصبی اثر محافظتی کوثرستین را گزارش کردند (۴۱). اسگرو و همکاران نشان دادند کوثرستین پاسخ بازسازی عصبی - عضلانی را بهبود می‌دهد (۴۲). همچنین، نیشیکوا و همکاران بیان کردند مصرف کوثرستین همراه با تمرین مقاومتی سبب بهبود عملکرد عضلانی سالمندان شد (۴۳). از منظر نظری، کوثرستین به‌عنوان فلاونوئید با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2، کاهش گونه‌های فعال اکسیژن و مهار مسیرهای التهابی مانند NF- κ B، محیط سلولی مساعدتری برای سیگنال‌دهی نوروتروفیک فراهم کند (۴۱). بااین‌حال، چنین اثری ممکن است بیشتر در شرایطی آشکار شود که افراد التهاب یا استرس اکسیداتیو بیشتری داشته باشند، یا مداخله از نظر دوز و مدت به اندازهٔ کافی قوی باشد (۱۸). بنابراین، نبود اثر معنی‌دار کوثرستین در پژوهش حاضر می‌تواند ناشی از سالم‌بودن نسبی شرکت‌کنندگان، مدت مداخله هشت‌هفته‌ای، دوز مصرفی، تفاوت در زیست‌فراهمی کوثرستین، یا کافی‌بودن محرک تمرینی برای ایجاد سقف پاسخ نوروتروفیک باشد.

از سوی دیگر، احتمال دارد که آثار کوثرستین بیشتر در سطح تنظیم استرس اکسیداتیو و التهاب رخ داده باشد، هرچند شاخص‌های التهابی اندازه‌گیری نشد و امکان بررسی مستقیم این مسیرها وجود نداشت. به بیان دیگر، افزایش نیافتن معنی‌دار NGF و GDNF در گروه مکمل به‌تنهایی لزوماً به معنای نبود اثر زیستی کوثرستین نیست، بلکه ممکن است این اثر در شاخص‌هایی غیر از نوروتروفین‌های سرمی ظاهر شده باشد (۴۴). همچنین،

IR.IAU.M.REC.1405.256 و اجرا شده است. است.

حامی مالی

این پژوهش از هیچ سازمان و شرکتی در بخش‌های دولتی و خصوصی حمایت مالی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندهٔ اول: نوشتن نسخهٔ مقاله، اعم از جمع‌آوری داده‌ها و نگارش بحث؛

نویسندهٔ دوم: ارائهٔ ایدهٔ پژوهشی و بازبینی نهایی؛

نویسندهٔ سوم و چهارم: تجزیه و تحلیل داده‌ها و بازبینی اولیه.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

تشکر و قدردانی

از کلیه افرادی که در این پژوهش شرکت داشته‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مصرف روزانه ۵۰۰ میلی گرم کوئرستین به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری در این شاخص‌ها نداشت و افزودن آن به برنامهٔ تمرینی نیز مزیت افزایش معناداری در مقایسه با تمرین به‌تنهایی ایجاد نکرد. به نظر می‌رسد MIIT به‌عنوان مداخلهٔ غیردارویی ایمن، عملی و کم‌هزینه، می‌تواند در برنامه‌های ارتقای سلامت عصبی سالمندان مورد توجه قرار گیرد. باوجود قوت‌هایی مانند کنترل رژیم غذایی و استفاده از طرح یک‌سوکور، محدودیت‌هایی نظیر اندازه‌گیری صرفاً سرمی، بررسی نکردن شاخص‌های اکسیداتیو و التهابی و محدودبودن نمونه به مردان سالمند، تعمیم‌پذیری نتایج را با احتیاط مواجه می‌کند. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده با دوره‌های مداخلهٔ طولانی‌تر، دوزهای متنوع کوئرستین، اندازه‌گیری هم‌زمان شاخص‌های عملکردی و زیستی و مشارکت هر دو جنس انجام شوند، تا درک کامل‌تری از نقش احتمالی کوئرستین در تقویت سازگاری‌های عصبی ناشی از تمرین حاصل شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش با تصویب کمیته اخلاق در پژوهش با کد

References

- García-Domínguez M. Pathological and inflammatory consequences of aging. *Biomolecules*. 2025 Mar ;15 (3): 404. [[10.3390/biom15030404](#)] [[PMID](#)]
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan ;186(2):243-78. [[1016/j.cell. 2022.11.001](#)] [[PMID](#)]
- Navakkode S, Kennedy BK. Neural ageing and synaptic plasticity: prioritizing brain health in healthy longevity. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024 Aug ;16:1428244. [[10.3389/fnagi.2024.1428244](#)] [[PMID](#)]
- Xiong F, Xiao B-L, Wang Q, Liu K, Wu H-w, Jing C, et al. Nerve growth factor: what can surgeons and oncologists learn from a neurological and psychological biomarker? *Molecular Medicine*. 2025 Aug ;31(1):27. [[10.1186/s10020-025-01333-z](#)] [[PMID](#)]
- Kim M-S, Shutov LP, Gnanasekaran A, Lin Z, Rysted JE, Ulrich JD, Usachev YM. Nerve growth factor (NGF) regulates activity of nuclear factor of activated t-cells (nfat) in neurons via the phosphatidylinositol 3-kinase (pi3k)-akt-glycogen synthase kinase 3 β (gsk3 β) pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2014 Nov ;289 (45):31349-60. [[10.1074/jbc.M114.587188](#)] [[PMID](#)]
- Bukhari A, Shaikh A, Salman W, Bhatti F, Malik W, Minhas M, et al. Pathophysiological role of nerve growth factor (NGF) in asthma: insights into airway inflammation, remodeling, and neural regulation in intensive care settings. *Anaesth. pain intensive care*. 2025 June ; 29 (3): 681-689. [[10.35975/apic.v29i3.2778](#)]
- Khan MN, Choudhary D, Mehan S, Khan Z, Gupta GD, Narula AS. Molecular mechanisms of gdnf/gfra1/ret and pi3k/akt/erk signaling interplay in neuroprotection: therapeutic strategies for treating neurologic disorders. *Neuropeptides*. 2025 Jun ;111:102516. [[10.1016/ j. npep. 2025.102516](#)] [[PMID](#)]
- Mol P, Balaya RDA, Dagamajalu S, Babu S, Chandrasekaran P, Raghavan R, et al. A network map of gdnf/ret signaling pathway in physiological and pathological conditions. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2023 Sep ;17(3):1089-95. [[10.1007/s12079-023-00726-1](#)] [[PMID](#)]
- Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of bdnf, ngf and gdnf in aging and alzheimer's disease. *Aging and disease*. 2015 Oct ;6(5):331. [[10.14336/AD.2015.0825](#)] [[PMID](#)]
- Mansoor M, Ibrahim A, Hamide A, Tran T, Candrea E, Baltaji J. Exercise-induced neuroplasticity: adaptive mechanisms and preventive potential in neurodegenerative disorders. *Physiologia*. 2025 April ;5(2):13. [[10.3390/physiologia5020013](#)]
- Clemente-Suárez VJ, Rubio-Zarapuz A, Belinchón-deMiguel P, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Impact of physical activity on cellular metabolism across both neurodegenerative and general neurological conditions: a narrative review. *Cells*. 2024 Nov ;13(23):1940. [[10.3390/ cells13231940](#)] [[PMID](#)]
- Dai Y, Dou X, Nie B, Sun Y, Chen P, Fu C, et al. Exercise and the organ-brain axis: Regulation of neurological disorders by emerging exerkines. *Pharmacological Research*. 2025 Sep ;219:107913. [[10.1016/j. phrs. 2025.107913](#)] [[PMID](#)]
- Jost Z, Rozynkowska A, Głab M, Sitkiewicz A, Goiko M, Laskowski R, et al. Acute and chronic effects of high-intensity interval training on selected exerkine secretion in health, disease, and aging: a systematic review. *Frontiers in Physiology*. 2025 Jan ;16: 1733269. [[10.3389/fphys.2025.1733269](#)] [[PMID](#)]
- Coswig VS, Barbalho M, Raiol R, Del Vecchio FB, Ramirez-Campillo R, Gentil P. Effects of high vs moderate-intensity intermittent training on functionality, resting heart rate and blood pressure of elderly women. *Journal of translational medicine*. 2020 Feb ;18(1):88. [[10.1186/s12967-020-02261-8](#)] [[PMID](#)]
- Poon ET-C, Wongpipit W, Ho RS-T, Wong SH-S. Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*. 2021 Sep ;39(17):1996-2005. [[10.1080/02640414. 2021. 1912 453](#)] [[PMID](#)]
- Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017 Apr;75:114-28. [[10.1016/j.neubiorev. 2017.01.044](#)] [[PMID](#)]
- Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell metabolism*. 2018 Jun ;27(6):1176-99. [[10.1016/j.cmet.2018.05.011](#)] [[PMID](#)]
- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016 Mar ;8(3):167. [[10.3390/nu8030167](#)] [[PMID](#)]
- Dajas F. Life or death: neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *Journal of ethnopharmacology*. 2012 Sep ;143(2):383-96. [[10.1016/j.jep. 2012. 07.005](#)]
- Kressler J, Millard-Stafford M, Warren GL. Quercetin and endurance exercise capacity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine Science Sports Exerc*. 2011 Dec;43(12):2396-404. [[10.1249/MSS. 0b013 e318224 95 a7](#)] [[PMID](#)]
- Bazzucchi I, Patrizio F, Ceci R, Duranti G, Sgagge. The effects of quercetin supplementation on eccentric exercise-induced muscle damage. *Nutrients*. 2019 Jan ;11(1):205. [[10.3390/nu11010205](#)] [[PMID](#)]
- Stich S, Loch A, Park S-J, Häupl T, Ringe J, Sittlinger M. Characterization of single cell derived cultures of periosteal progenitor cells to ensure the cell quality for clinical application. *PLoS One*. 2017 May ;12 (5):e0178560. [[10.1371/journal.pone.0178560](#)] [[PMID](#)]
- Eston R, Reilly T. *Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual: tests, procedures and data: volume two: physiology*: Routledge; 2013 Mar. [[PMID](#)]
- Jiménez-García JD, Hita-Contreras F, de la Torre-Cruz MJ, Aibar-Almazán A, Achalandabaso-Ochoa A, Fábrega-Cuadros R, et al. Effects of hiit and miit suspension training programs on sleep quality and fatigue in older adults: randomized controlled clinical trial. *International journal of environmental research and public health*. 2021 Jan ;18(3):1211. [[10.3390/ ijerph1 803121](#)] [[PMID](#)]
- Chiang M-C, Tsai T-Y, Wang C-J. The potential benefits of quercetin for brain health: a review of anti-inflammatory and neuroprotective mechanisms. *International journal of molecular sciences*. 2023 Mar ;24(7):6328. [[10.3390/ijms24076328](#)] [[PMID](#)]
- Zaplatić E, Bule M, Shah SZA, Uddin MS, Niaz K. Molecular mechanisms underlying protective role of

- quercetin in attenuating Alzheimer's disease. Life sciences. 2019 Aug ;224:109-19. [[10.1016/j.lfs.2019.116616](#)] [[PMID](#)]
26. McCULLOUGH ML, Karanja NM, Lin P-H, Obarzanek E, Phillips KM, Laws RL, et al. Comparison of 4 nutrient databases with chemical composition data from the dietary approaches to stop hypertension trial. Journal of the American Dietetic Association. 1999 Aug ;99 (8):S45-S53. [[10.1016/S0002-8223\(99\)00416-2](#)] [[PMID](#)]
 27. Bagheri R, Rashidlamir A, Motevalli MS, Elliott BT, Mehrabani J, Wong A. Effects of upper-body, lower-body, or combined resistance training on the ratio of follistatin and myostatin in middle-aged men. European journal of applied physiology. 2019 Sep ;119(9):1921-31. [[10.1007/s00421-019-04180-z](#)] [[PMID](#)]
 28. Yaghoubi A, Elhami A. The effect of 6 weeks of high intensity circuit resistance training on plasma level of brain-derived neurotrophic factor in inactive men. Sport Physiology & Management Investigations. 2018;9(4):69-78. [[PMID](#)]
 29. Babaei P, Azali Alamdari K. Effects of endurance training and detraining on serum BDNF and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013;15(2):132-42. [[PMID](#)]
 30. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, et al. Source of chronic inflammation in aging. Frontiers in cardiovascular medicine. 2018 Feb ;5:12. [[10.3389/fcvm.2018.00012](#)] [[PMID](#)]
 31. Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. Nature Reviews Neuroscience. 2017 Jan ;18(2):101-13. [[10.1038/nrn.2016.178](#)] [[PMID](#)]
 32. Vianney J-M, McCullough MJ, Gyorkos AMSpitsbergen JM. Exercise-dependent regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in skeletal muscle and its importance for the neuromuscular system. Frontiers in biology. 2013;8(1):101-8. [[PMID](#)]
 33. Naser AA, Dehkordi KJ, Radhi MN, Taghian F, Chitsaz A. The effect of multimodal exercise on the levels of bdnf and gdnf in patients with parkinson's disease. International Journal of Preventive Medicine. 2025 May; 16:35. [[10.4103/ijpvm.ijpvm.353.24](#)] [[PMID](#)]
 34. da Silva PGC, Domingues DD, De Carvalho LA, Allodi S, Correa CL. Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: evidence-based practice. Journal of the Neurological Sciences. 2016 Apr ;363:5-15. [[10.1016/j.jns.2016.02.017](#)] [[PMID](#)]
 35. Soke F, Guclu-Gunduz A, Kocer B, Fidan I, Keskinoglu P. Task-oriented circuit training combined with aerobic training improves motor performance and balance in people with Parkinson's Disease. Acta Neurologica Belgica. 2021 Nov ;121(2):535-43. [[10.1007/s13760-019-01247-8](#)] [[PMID](#)]
 36. Rotondo R, Proietti S, Perluigi M, Padua E, Stocchi F, Fini M, et al. Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews. 2023 Dec ;92:102089. [[10.1016/j.arr.2023.102089](#)] [[PMID](#)]
 37. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. Trends in neurosciences. 2007 Oct ;30(9):464-72. [[10.1016/j.tins.2007.06.011](#)] [[PMID](#)]
 38. Moradi M, Yaghoubi A, Jalilvand M-R. The effect of intense continuous and interval training on the levels of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and tumor necrosis factor alpha (tnf- α) in hippocampus of old rats. Journal of Isfahan Medical School. 2021;39(628):414-20. [[10.22122/jims.v39i628.14076](#)]
 39. Górna S, Podgórski T, Kleka P, Domaszewska K. Effects of different intensities of endurance training on Neurotrophin levels and functional and cognitive outcomes in post-Ischaemic stroke adults: a randomised clinical trial. International Journal of Molecular Sciences. 2025 Mar ;26(6):2810. [[10.3390/ijms26062810](#)] [[PMID](#)]
 40. Casuso RA, Martínez-López EJ, Hita-Contreras F, Camiletti-Moiron D, Martínez-Romero R, Cañuelo A, et al. The combination of oral quercetin supplementation and exercise prevents brain mitochondrial biogenesis. Genes & nutrition. 2014 Sep ;9(5):420. [[10.1007/s12263-014-0420-8](#)] [[PMID](#)]
 41. Sgrò P, Ceci R, Lista M, Patrizio F, Sabatini S, Felici F, et al. Quercetin modulates IGF-I and IGF-II levels after eccentric exercise-induced muscle-damage: A placebo-controlled study. Frontiers in endocrinology. 2021 Nov ;12:745959. [[10.3389/fendo.2021.745959](#)] [[PMID](#)]
 42. Nishikawa T, Takeda R, Ueda S, Igawa K, Hirono T, Okudaira M, et al. Quercetin ingestion alters motor unit behavior and enhances improvement in muscle strength following resistance training in older adults: a randomized, double-blind, controlled trial. European Journal of Nutrition. 202 Mar 5;64(3):117. [[10.1007/s00394-025-03634-9](#)] [[PMID](#)]
 43. Molaei A, Hatami H, Dehghan G, Sadeghian R, Khajehnasiri N. Synergistic effects of quercetin and regular exercise on the recovery of spatial memory and reduction of parameters of oxidative stress in animal model of Alzheimer's disease. EXCLI journal. 2020 May ;19:596. [[10.17179/excli2019-2082](#)] [[PMID](#)]
 44. Ghasemi E, Nayeibifar S. The effect of quercetin



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-NonCommercial 4.0
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).