

Investigating the Synergistic Effects of Selenium Nanoparticles and High-Intensity Interval Training on Cognitive Function and BDNF Modulation in Diabetic Rats

Kimia Aliakbari¹, Payam Saidie^{1,2*}

Receive 2025 January 21; Accepted 2025 March 03

Abstract

Aim: Cognitive decline is a common complication of diabetes that is inadequately addressed by existing treatments. This study investigated the synergistic effects of selenium nanoparticles (SeNPs) and high-intensity interval training (HIIT) on cognitive function and neuroprotection in a diabetic rat model. **Methods:** Male rats (n=31) were induced with diabetes and divided into five groups: control, placebo, treatment with SeNPs (supplement), HIIT (exercise), and combined treatment of SeNPs and HIIT (supplement + exercise). Cognitive function was assessed using the Morris water maze test, and irisin receptor expression and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels were assessed to assess neuroprotective effects. **Results:** The results showed that both SeNPs and HIIT significantly enhanced learning and memory and also provided neuroprotective benefits. Notably, treatment groups showed increased expression of irisin receptor in the hippocampus and increased BDNF levels compared to control groups. **Conclusion:** The combination of SeNPs and HIIT may effectively reduce cognitive decline and promote neuroprotection in diabetic conditions through modulation of irisin and BDNF signaling pathways.

Keywords: Type 2 diabetes, hippocampus, cognitive function, high-intensity interval training, selenium, nanoparticles



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Department of Exercise Physiology, University Campus 2, University of Guilan, Rasht, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

*(corresponding author)

(payam.saidie@gmail.com)

Cite as: Aliakbari, Kimia. Saidie, Payam. Investigating the Synergistic Effects of Selenium Nanoparticles and High-Intensity Interval Training on Cognitive Function and BDNF Modulation in Diabetic Rats. 2026; 13(1): 68-80.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2025.30282.1716

:



Extended abstract

Background

Cognitive decline is a common and often underestimated complication of type 2 diabetes that impairs learning, memory, and daily functioning, and increases the risk of dementia. Conventional treatments mainly target glycemic control and do not adequately address the neurocognitive consequences of diabetes, which highlights the need for adjunctive approaches that directly modulate brain structure and function. High-intensity interval training (HIIT) is a promising non-pharmacological strategy that improves cognitive performance and enhances hippocampal plasticity, partly by increasing neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and regulating oxidative stress and inflammation. Selenium nanoparticles (SeNPs) also show strong antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective effects and may support neuronal survival and plasticity in diabetic conditions by influencing neurotrophin-related signaling pathways. Both HIIT and SeNPs are linked to modulation of the exercise-induced myokine irisin, which crosses the blood–brain barrier, is expressed in the hippocampus, and is associated with BDNF release and cognitive function. However, the potential synergistic effect of combining HIIT with SeNP supplementation on cognition and hippocampal molecular markers in diabetes has been unclear. This study therefore investigated whether concurrent SeNP administration and HIIT would produce superior improvements in spatial learning and memory, hippocampal irisin receptor expression, and BDNF gene expression in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats compared with either intervention alone.

Materials and Methods

Thirty-one male Wistar rats (8 weeks old, 250 ± 38 g) were obtained from the Pasteur Institute and housed under standard conditions (22–23 °C, 12:12 h light–dark cycle) with free access to food and water. After one week of acclimatization, diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (65 mg/kg in 0.05 M citrate buffer). Fasting blood glucose was measured seven days later, and rats with levels above 280 mg/dL were considered diabetic. All procedures were approved by the Ethics Committee of the University of Guilan (IR.GUILAN.REC.1401.063) and complied with relevant animal care guidelines. Following confirmation of diabetes, animals were randomly assigned to five groups: healthy control, diabetic placebo, SeNP supplement, HIIT training, and combined SeNP plus HIIT (supplement–training). The intervention period lasted eight weeks, preceded by familiarization with treadmill running and baseline measurements.

Experimental design

Rats were divided into five groups ($n = 5$ per group, with two reserve rats in each treatment condition): 1) healthy control (non-diabetic, no intervention), 2) diabetic placebo receiving vehicle, 3) SeNP supplement (diabetic + SeNPs), 4) HIIT training (diabetic + exercise), and 5) supplement–training (diabetic + SeNPs + HIIT). This design allowed comparison of the independent and combined effects of SeNPs and HIIT against non-diabetic controls and untreated diabetic animals. After diabetes induction, the respective interventions were applied for eight weeks. Spatial learning and memory were evaluated using the Morris water maze (MWM) 24 hours after the final training session, and hippocampal tissue was collected to measure irisin receptor and BDNF gene expression. Body weight and fasting blood glucose were assessed before and after the intervention to characterize metabolic changes.

Training protocol

Rats allocated to the training and supplement–training groups first underwent a 5-day familiarization period, running on a treadmill for 15 minutes per day at 10–15 m/min. On the last familiarization day, an incremental treadmill test was performed, starting at 10 m/min and increasing by 3 m/min every 2 minutes to exhaustion, to estimate maximal aerobic capacity and set individual training intensities. The HIIT protocol was then implemented for eight weeks, five days per week. Each session comprised 5 minutes of warm-up at 30–40% of estimated $\text{VO}_{2\text{max}}$, followed by 10 intervals of 2 minutes running at 80–95% $\text{VO}_{2\text{max}}$ (intensity increased every two weeks) interspersed with 1 minute of active recovery at 40% $\text{VO}_{2\text{max}}$, and 5 minutes of cool-down at 30–40% $\text{VO}_{2\text{max}}$. Total duration was approximately 40 minutes per session.

Selenium Administration



Commercially prepared SeNPs were administered to the supplement and supplement–training groups at a dose of 0.1 mg/kg body weight by oral gavage every other day for eight weeks. The placebo group received an equivalent volume of vehicle. The chosen dose was based on previous work showing neuroprotective and metabolic benefits without toxicity and was intended to provide sustained antioxidant support throughout the training period.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Normality was assessed, and one- and two-way analyses of variance (ANOVA) were used to compare groups, followed by Tukey's post hoc tests for pairwise comparisons. Repeated-measures ANOVA assessed changes in MWM escape latency over the four acquisition days. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$. Behavioral variables (escape latency and time spent in the target quadrant) and molecular markers (relative mRNA expression of irisin receptor and BDNF, normalized to GAPDH) were analyzed.

Results

Escape latency in the MWM significantly decreased over the 4-day acquisition period in all groups, indicating learning, but the degree of improvement differed. By day 3, the supplement–training group found the hidden platform significantly faster than the placebo group, and by day 4 all treatment groups (SeNPs, HIIT, SeNPs + HIIT) showed significantly shorter escape times than both healthy control and diabetic placebo groups. Among interventions, the supplement–training group exhibited the shortest escape latencies, while SeNP-only and HIIT-only groups did not differ significantly from each other. In the 90-second probe trial, all three treatment groups spent significantly more time in the target quadrant than the two control groups, consistent with better spatial memory retention. The supplement–training group spent the longest time in the target quadrant and outperformed both SeNP-only and HIIT-only groups, which again showed similar performance. At the molecular level, hippocampal irisin receptor expression was significantly higher in all treatment groups relative to control and placebo, with the greatest increase in the supplement–training group. BDNF expression showed a similar pattern: all three interventions elevated BDNF compared with controls, and the combined SeNPs + HIIT intervention produced higher expression than either SeNPs or HIIT alone. Fasting blood glucose decreased more in the supplement–training group than in other diabetic groups, suggesting parallel metabolic improvement.

Discussion

These findings show that SeNPs and HIIT each improve spatial learning, memory, and hippocampal neurotrophic signaling in diabetic rats and that their combination yields a clear synergistic benefit. The supplement–training group consistently displayed superior performance in acquisition and retention of spatial information, along with the highest levels of hippocampal irisin receptor and BDNF expression. This pattern suggests that HIIT and SeNPs act through complementary mechanisms—exercise-induced irisin signaling, improved insulin sensitivity, and anti-inflammatory effects on one hand, and SeNP-mediated antioxidant and anti-inflammatory protection on the other—to amplify hippocampal neuroplastic adaptations in diabetes. The data align with previous reports on the independent cognitive and neuroprotective benefits of HIIT and selenium but extend current knowledge by demonstrating that a combined regimen more effectively supports hippocampal function and cognition in a diabetic context.

Article message

Type 2 diabetes leads to marked deficits in spatial learning, memory, and hippocampal neurotrophic signaling, but these can be substantially attenuated by combining structured HIIT with SeNP supplementation. Eight weeks of SeNPs plus HIIT improved cognitive performance, enhanced hippocampal irisin receptor and BDNF expression, and favorably influenced metabolic indices more than either intervention alone. These results support integrating high-intensity interval exercise with selenium-based antioxidant supplementation as a complementary strategy to mitigate diabetes-related cognitive decline and justify further clinical research to define optimal dosing, safety, and applicability in human populations.



مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال سیزدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان 1405؛ صفحات 68-80

Open Access

مقاله پژوهشی

بررسی اثر توام نانوذرات سلنیوم و تمرینات تناوبی با شدت بالا بر عملکرد شناختی، آیریزین و BDNF سرم در موش‌های دیابتی

کیمیا علی اکبری¹، پیام سعیدی^{1,2*}

تاریخ دریافت: 1403/11/02 تاریخ پذیرش: 1403/12/14

چکیده

هدف: زوال شناختی یکی از پیامدهای دیابت است که با درمان‌های موجود به طور کامل کنترل یا بهبود نمی‌یابد. این مطالعه به بررسی اثرات هم افزایی نانوذرات سلنیوم (SeNPs) و تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر عملکرد شناختی و محافظت عصبی در مدل رت صحرایی دیابتی می‌پردازد. **روش پژوهش:** 31 رت صحرایی نر نژاد ویستار (سن = 8 هفته، وزن = 250 ± 38 گرم) از مرکز حیوانات انستیتو پاستور ایران تهیه و با تزریق استرپتوزوتوسین دیابتی شدند، سپس به پنج گروه شامل: گروه شاهد، گروه دارونما، گروه مکمل (نانوذرات سلنیوم)، گروه تمرین (تمرین تناوبی با شدت بالا) و گروه مکمل-تمرین (نانوذرات سلنیوم و تمرین تناوبی با شدت بالا) تقسیم شدند.

عملکرد شناختی با استفاده از آزمون ماز آبی موریس ارزیابی شد و بیان گیرنده آیریزین و سطوح پروتئین فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) برای سنجش اثرات محافظت عصبی مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که هر دو مداخله SeNPs و HIIT تاثیر قابل توجهی بر یادگیری و حافظه، گیرنده آیریزین و ژن BDNF در هیپوکامپ دارند ($P < 0.03$). با توجه به اینکه گروه مکمل-تمرین نسبت به بقیه گروه‌های درمان بیشترین اثر را بر تمام متغیرها داشت ($P < 0.0003$), **نتیجه گیری:** با توجه به پژوهش حاضر، ترکیب SeNPs و HIIT ممکن است به طور موثر اختلالات شناختی را کاهش داده و از طریق تعدیل مسیرهای سیگنالینگ آیریزین و BDNF، به بهبود حفاظت عصبی در دیابت نوع 2 کمک کند.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع 2، هیپوکامپ، عملکرد شناختی، تمرین تناوبی با شدت بالا، سلنیوم، نانوذرات

نحوه ارجاع: علی اکبری کیمیا، سعیدی، پیام. بررسی اثر توام نانوذرات سلنیوم و تمرینات تناوبی با شدت بالا بر عملکرد شناختی، آیریزین و BDNF سرم در موش‌های دیابتی. "مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش". 1405؛ 13 (1): 68-80.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: 2676-6507

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2025.30282.1716



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

1. گروه فیزیولوژی ورزش، پردیس دانشگاهی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.
2. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران. (نویسنده مسئول): (payam.saidie@gmail.com)

مقدمه

زوال شناختی یک عارضه رایج دیابت است که اغلب نادیده گرفته می شود و پیامدهای قابل توجهی بر کیفیت زندگی و استقلال عملکردی افراد مبتلا دارد (1). مطالعات نشان می دهد که دیابت به طور قابل توجهی خطر ابتلا به اختلالات شناختی و زوال عقل را افزایش می دهد و بر فرآیندهایی مانند یادگیری و حافظه تأثیر می گذارد (2). درمان های کنونی عمدتاً بر کنترل قند خون تمرکز می کنند، که به طور موثر به اختلالات شناختی مرتبط با دیابت نمی پردازد که نیاز به رویکردهای درمانی جدید برای کاهش این آسیب ها را برجسته می کند (3).

فعالیت بدنی، به ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT)، به عنوان یک مداخله امیدوارکننده برای تقویت عملکرد شناختی ظاهر شده است (4). نشان داده شده است که HIIT باعث افزایش انعطاف پذیری عصبی، بهبود حافظه و افزایش بیان عامل نوروتروفیک، از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می شود (5). علاوه بر این، ورزش به تنظیم پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو کمک می کند، که هر دو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی کاهش شناختی در دیابت دارند (8). آیریزین بر پاسخ های بیولوژیکی تأثیر می گذارد و در آسیب شناسی دیابت نوع 2 نقش دارد. از سد خونی مغزی عبور می کند و در هیپوکامپ بیان می شود که در یادگیری نقش دارد. آیریزین با ترشح BDNF در هیپوکامپ مرتبط است (6) و عملکرد شناختی را به ویژه در حین ورزش با فعال کردن مسیرهایی که بیان BDNF را در نورون ها افزایش می دهد تعدیل می کند (7).

به طور همزمان، نانوذرات سلنیوم (SeNPs) به دلیل اثرات بالقوه محافظت عصبی خود توجه را به خود جلب کرده اند SeNP ها دارای خواص آنتی اکسیدانی هستند که می توانند استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش دهند که جزو علائم بارز کاهش شناختی در مدل های دیابتی هستند (9). مطالعات حیوانی نشان می دهد که SeNPs ممکن است عملکرد عصبی را بهبود بخشد و با تعدیل مسیرهای مرتبط با نوروتروفین ها و سایر مولکول های سیگنالینگ، محافظت عصبی را ارتقا دهد (10). مددی زاده و همکاران (2022) نشان دادند HIIT در بهبود اختلالات یادگیری و حافظه در جوندگان چاق و دیابتی نقش مؤثری داشته است و با کاهش مقاومت به انسولین، سندرم های متابولیک را در چاقی و دیابت کاهش می دهد (11) همچنین پرادان و همکاران (2024) نشان دادند SeNPs به طور قابل توجهی یادگیری و حافظه را در رت های دیابتی بهبود داده و بقای نورون ها در هیپوکامپ را تقویت میکند (12).

با این حال، تأثیر هم افزایی بین SeNPs و HIIT بر روی پیامدهای شناختی، به ویژه در زمینه دیابت، هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات هم افزایی SeNPs و HIIT بر عملکرد شناختی و محافظت عصبی در رت های صحرایی دیابتی انجام شد.

عملکرد شناختی همچنین گیرنده آیریزین و BDNF ارزیابی شد. یافته های ما به درک عمیق تر این که چگونه ترکیب این مداخلات می تواند اختلالات شناختی ناشی از دیابت را بهبود دهد، کمک می کند و به طور بالقوه منجر به راهبردهای درمانی جدید و موثر برای جمعیت های در معرض خطر می شود.

روش پژوهش

حیوانات

سی و یک رت صحرایی نر نژاد ویستار (سن = 8 هفته، وزن = 250 ± 38 گرم) از مرکز حیوانات انستیتو پاستور ایران تهیه و به مدت 11 هفته (یک هفته آشنایی، یک هفته القای دیابت، یک هفته آشنایی با پروتکل آموزشی و هشت هفته پروتکل اصلی تمرینی) در محیط استاندارد (دمای هوا 22-23 درجه سانتی گراد و چرخه نور/تاریکی 12 ساعته) در خانه حیوانات آزمایشگاه زن و بافت پاسارگاد تهران، با دسترسی آزادانه به غذا و آب نگهداری شدند. پروتکل مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در تحقیقات زیست پزشکی دانشگاه گیلان (IR.GUILAN.REC.1401.063) قرار گرفت و تمامی روش ها بر اساس دستورالعمل ها و مقررات مربوطه انجام شد.

القای دیابت

یک هفته پس از آشنایی با محیط جدید، به همه رت ها یک بار محلول استریل 65 میلی گرم بر کیلوگرم تهیه شده در بافر سیترات 0/5 مولار تزریق شد (13). 7 روز بعد، تمام رت های با قند خون ناشتا بالاتر از 280 میلی گرم بر کیلوگرم دیابتی در نظر گرفته شدند.

گروه بندی حیوانات

پس از القای دیابت، رت های صحرایی به طور تصادفی به پنج گروه ($n = 5$) که در هر سه گروه درمانی دو رت اضافی برای ذخیره وجود داشت) تقسیم شدند: سپس به پنج گروه شامل: گروه شاهد، گروه دارونما نانو حلال (آب) را به عنوان دارونما دریافت کردند، گروه مکمل (نانوذرات سلنیوم)، گروه تمرین (تمرین تناوبی با شدت بالا) و گروه مکمل-تمرین (نانوذرات سلنیوم و تمرین تناوبی با شدت بالا) تقسیم شدند.

مرحله سازگاری و تخمین حداکثر توان

برای یادگیری نحوه دویدن روی تردمیل حیوانات، رت های گروه های تمرین به مدت 15 دقیقه با سرعت 10 تا 15 متر در دقیقه به مدت 5 روز در هفته روی تردمیل دویدند. در آخرین روز دوره آشنایی و قبل از شروع پروتکل تمرینی، آزمون تخمین حداکثر اکسیژن مصرفی بر روی گروه های تمرین و مکمل-تمرین انجام شد. این آزمایش با سرعت 10 متر در دقیقه شروع شد و هر 2 دقیقه یک بار، 3 متر در دقیقه به سرعت آن

پروتکل Real-time PCR

نمونه های هیپوکامپ در محلول TRIzol با استفاده از هموژنایزر بافت همگن شدند و RNA کل طبق روش هایی که در دستورالعمل های سازنده (کیازیت، ایران) توضیح داده شده است استخراج شد. RNA کل با استفاده از اسپکتروفتومتر برای ارزیابی خلوص و غلظت مورد سنجش قرار گرفت. cDNA رشته اول از RNA کل با استفاده از کیت رونویسی معکوس cDNA با ظرفیت بالا سنتز شد. توالی های آغازگر (در جدول 1 فهرست شده اند) با استفاده از ابزار طراحی پرایمر NCBI طراحی شدند. تمامی پرایمرها از ایالات متحده آمریکا خریداری شدند. مخلوط واکنش 20 میکرولیتری حاوی 10 میکرولیتر SYBR Green Mastermix و غلظت مناسب پرایمرهای اختصاصی ژن به اضافه 1000 نانوگرم بر میکرولیتر از الگوی cDNA در هر چاهک یک صفحه 96 چاهی بارگذاری شد. تمام واکنش های PCR در دو نسخه انجام شد. PCR با شرایط حرارتی به شرح زیر انجام شد: 95 درجه سانتی گراد برای 10 دقیقه، به دنبال آن 40 چرخه 95 درجه سانتی گراد برای 15 ثانیه، و 60 درجه سانتی گراد برای 45 ثانیه. تجزیه و تحلیل منحنی مذاب تفکیک برای تأیید ویژگی محصولات PCR انجام شد. برای تقویت محصول کنترل درون زا از پرایمرهای GAPDH استفاده شد. مقادیر نسبی بیان mRNA با روش $\Delta\Delta Ct-2$ تجزیه و تحلیل شد. توالی پرایمرهای Real-Time PCR در جدول 2 نشان داده شده است.

جدول 1. پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

توالی آغازگر			ژن
r-GAPDH	F	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	
	R	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC A	
r-BDNF	F	GTCCCTTCTACACTTTACCTCT	
	R	TCTTTCACCTTTCCACTCC	
r-آیپیزین گیرنده	F	CCAGCAATCAGAGATGGATAC TT	
	R	TGGGCTTGAACTCCTCTTATC	

تجزیه و تحلیل آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 8.4.3 تجزیه و تحلیل شدند و مقادیر معنی داری آماری $P \leq 0/05$ تنظیم شد. نشانگرهای زیستی برای هر گروه محاسبه شد و متعاقباً با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و دوطرفه با آزمون تعقیبی توکی انجام شد. داده ها، نشان دهنده سه یا چند تکرار بیولوژیکی، به عنوان میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین (SEM) ارائه می شوند. سطح آماری به صورت زیر نشان داده می شود: (*) $P \leq 0.05$ ، (**) $P \leq 0.01$ ، (***) $P \leq 0.001$ ، (****) $P \leq 0.0001$.

افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی با ناتوانی رت در دوبدن روی تردمیل علیرغم شوک الکتریکی تعیین شد.

مکمل نانو ذرات سلینیوم

نانو ذرات سلینیوم از شرکت مرک انگلستان خریداری شد و با دوز 0/1 میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن یک روز در میان به مدت 8 هفته با گاوژ به رت های گروه مکمل و مکمل-تمرین تزریق شد (14).

پروتکل تمرین

برنامه HIIT در گروه تمرین به مدت 8 هفته و 5 روز در هفته اجرا شد (جدول 1). هر جلسه شامل سه مرحله (گرم کردن، تمرین اصلی و سرد کردن) بود. مراحل گرم کردن و سرد کردن هر کدام به مدت 5 دقیقه با شدت 30 تا 40 درصد VO_{2max} تنظیم شد. بدن اصلی شامل 2 دقیقه فعالیت با شدت برابر 80-95 درصد VO_{2max} بود که هر 2 هفته افزایش می یافت، به دنبال آن 1 دقیقه استراحت فعال با شدتی معادل 40 درصد VO_{2max} ، که 10 ست تکرار می شد (15).

پروتکل ارزیابی عملکرد شناختی

ماز آبی موریس (MWM) شامل یک استخر مدور سیاه رنگ (قطر 160 سانتی متر، ارتفاع 80 سانتی متر) بود که با آب در دمای اتاق تا عمق 40 سانتی متر پر شده بود. استخر به چهار ربع تقسیم شد که در هر ربع نقاط شروع به صورت N، S، E و W تعیین شد. یک سکوی مربع به قطر 10 سانتی متر درست زیر سطح (1/5 سانتی متر) آب پنهان شده بود. آزمایش ها در اتاقی با نور کم انجام شد. اجراها توسط سیستم ردیابی ویدیویی ضبط شد، که اجازه می داد رت ها روی صفحه کامپیوتر ردیابی شوند. دمای آب 25 ± 2 درجه سانتی گراد ثابت شد. 24 ساعت پس از آخرین روز تمرین رت ها به مدت 4 روز با چهار کار آزمایی در روز آموزش دیدند و 24 ساعت پس از تمرین یک آزمایش کاوشگر انجام شد. در طول تمرین، رت ها هر بار در یک ربع متفاوت از استخر قرار می گرفتند و انتظار می رفت در 60 ثانیه سکو را پیدا کنند. اگر سکو پیدا نمی شد، آزمایشگر رت را به مدت 30 ثانیه روی آن قرار می داد. این به رت اجازه داد تا موقعیت سکو را یاد بگیرد. در 24 ساعت پس از آخرین روز، یک آزمایش کاوشگر 90 ثانیه ای با برداشتن سکو از استخر انجام شد (16).

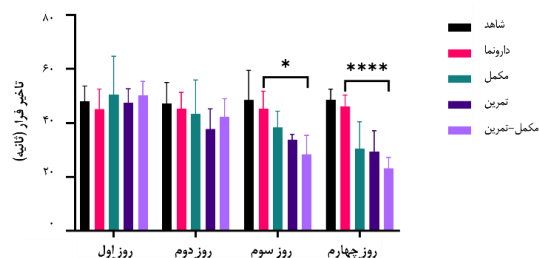
نمونه برداری از بافت

در پایان پروتکل، سطح گلوکز خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر اندازه گیری شد. 24 ساعت پس از آخرین مداخله، رت ها به دنبال بیهوشی عمیق ناشی از تزریق داخل صفاقی کتامین (60 میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (5 میلی گرم بر کیلوگرم) با نسبت 4 به 1 قربانی شدند. پس از آن، بافت مغز برای به دست آوردن نمونه های هیپوکامپ استخراج شد و در دمای -80 درجه سانتی گراد برای اندازه گیری های بیوشیمیایی ذخیره شد.

یافته‌ها

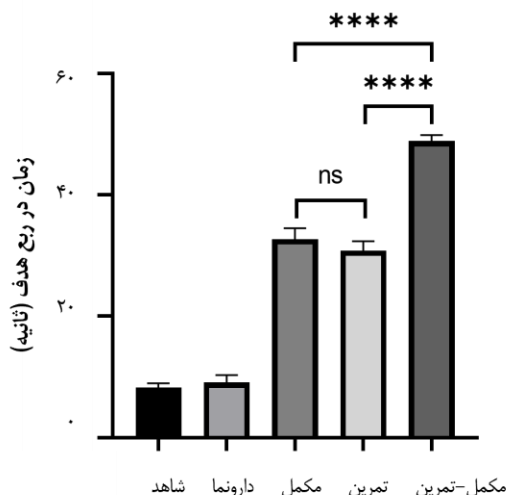
اثر HIIT و SeNPs بر یادگیری و حافظه

نتایج آزمون آماری نشان داد که زمان فرار به طور معناداری در طول دوره ۴ روزه آموزش کاهش یافته است ($F(2.66, 69.33) = 14.71, P < 0.0001$) و تفاوت معناداری بین تمام گروه‌های آزمایشی در یادگیری محل پلتفرم پنهان وجود داشت ($F(4, 26) = 12.25, P < 0.0001$). در روز اول و روز دوم، میانگین زمان فرار بین هیچ یک از گروه‌ها تفاوتی نداشت، اما در روز سوم، گروه مکمل-تمرین عملکرد بهتری در پیدا کردن پلتفرم نسبت به گروه دارونما نشان داد ($P = 0.01$). در روز چهارم، تمام گروه‌های درمانی (مکمل-تمرین، تمرین و مکمل) کاهش معناداری در زمان فرار نسبت به گروه‌های کنترل (شاهد، دارونما) نشان دادند ($P < 0.0001$ و $P < 0.005$ و $P < 0.03$ به ترتیب) و همچنین گروه مکمل-تمرین زمان فرار کوتاه‌تری نسبت به سایر گروه‌های درمان داشت، درعین حال هیچ تفاوت معناداری ($P = 0.99$) بین گروه مکمل و گروه تمرین وجود نداشت (نمودار 1).



نمودار 1. تأخیر فرار؛ در روز اکتساب نهایی، گروه مکمل-تمرین نسبت به هر دو گروه شاهد و دارونما، تأخیر فرار به طور قابل توجهی کمتری داشت ($P < 0.0001$).

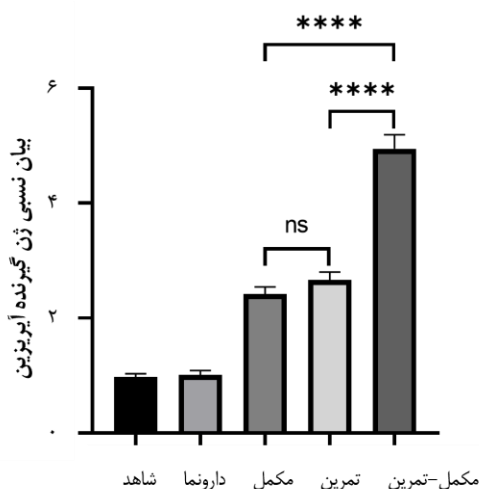
آزمایش پروب که برای ارزیابی حفظ حافظه فضایی طراحی شده بود، نشان داد که تمام گروه‌های درمانی تمایل به ربع هدف داشتند، زمان صرف شده در ربع هدف بین گروه‌ها به طور معناداری ($F(4, 26) = 142.9, P < 0.0001$) متفاوت بود. تمام گروه‌های درمانی (تمرین، مکمل، مکمل-تمرین) زمان بیشتری را به طور معناداری در ربع هدف نسبت به گروه‌های کنترل (شاهد، دارونما) صرف کردند ($P < 0.0001$). در بین گروه‌های درمانی، گروه مکمل-تمرین زمان بیشتری را به طور معناداری در ربع هدف نسبت به هر دو گروه تمرین و گروه مکمل صرف کرد ($P < 0.0001$) برای هر دو مقایسه. با این حال، هیچ تفاوت معناداری بین گروه‌های مکمل و گروه تمرین ($P = 0.83$) یا بین گروه‌های شاهد و دارونما ($P = 0.99$) مشاهده نشد (نمودار 2).

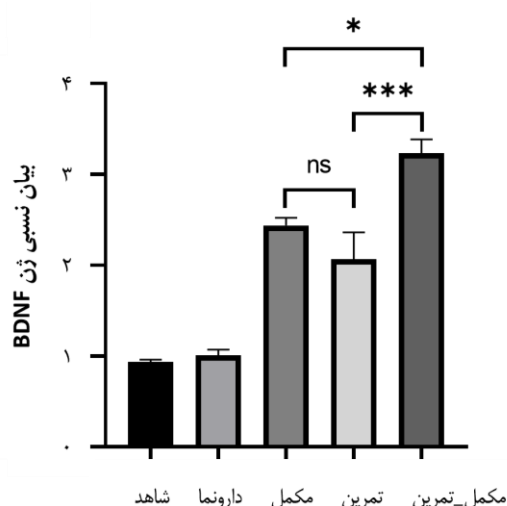


نمودار 2. کار آزمایی کاوشگر؛ گروه مکمل-تمرین زمان قابل توجهی بیشتری را نسبت به هر دو گروه تمرین و گروه مکمل در منطقه هدف سپری کردند ($P < 0.0001$).

اثر HIIT و SeNPs بر گیرنده ایزیزین در مغز

بیان نسبی ژن گیرنده ایزیزین در هیپوکامپ تفاوت‌های معناداری میان تمام گروه‌های آزمایشی نشان داد ($F(4, 20) = 129.0, P < 0.0001$). هر گروه درمانی (تمرین، مکمل، مکمل-تمرین) بیان بالاتری را در مقایسه با گروه‌های کنترل (شاهد، دارونما) نشان داد. گروه مکمل-تمرین بیان بالاتری به طور معناداری نسبت به هر دو گروه تمرین ($P < 0.0001$) و مکمل ($P < 0.0001$) داشت (نمودار 3). با این حال، مقایسه بین گروه‌های مکمل و تمرین تفاوت‌های معناداری را نشان نداد ($P = 0.73$)، و همچنین گروه‌های کنترل تغییرات معناداری را نشان ندادند ($P = 0.99$).





نمودار 3. بیان ژن گیرنده آیریزین؛ گروه مکمل-تمرین بیان بیشتری نسبت به هر دو گروه تمرین و مکمل نشان دادند ($P < 0/0001$).

اثر HIIT و SeNPs بر ژن BDNF

نتایج آزمون آماری نشان داد، بیان ژن BDNF تفاوت معنی داری در بین تمام گروه های آزمایشی دارد ($P < 0.0001$). بیان ژن BDNF در تمام گروه های درمان (تمرین، مکمل، مکمل-تمرین) نسبت به گروه های شاهد و دارونما به طور قابل توجهی افزایش یافت ($P \leq 0.0004$). همچنین گروه مکمل-تمرین تفاوت معنی داری نسبت به گروه مکمل نشان داد ($P = 0.01$) و بیان ژن بالاتری نسبت به گروه تمرین داشت ($P = 0.0003$) به علاوه تفاوت معنی داری بین گروه های مکمل و تمرین ($P = 0.46$) و همچنین بین گروه دارونما و شاهد ($P = 0.99$) مشاهده نشد (نمودار 4).

نمودار 4. بیان ژن BDNF؛ گروه مکمل-تمرین بیان ژن قابل توجهی بیشتری نسبت به هر دو گروه تمرین و مکمل نشان دادند ($P < 0/01$).

جدول 2. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا

هفته	تعداد اینتروال	زمان کار	شدت کار ($VO2max\%$)	زمان استراحت	شدت استراحت ($VO2max\%$)	کل زمان تمرین
1	10	2	80	1	40	40 دقیقه
2	10	2	80	1	40	40 دقیقه
3	10	2	85	1	40	40 دقیقه
4	10	2	85	1	40	40 دقیقه
5	10	2	90	1	40	40 دقیقه
6	10	2	90	1	40	40 دقیقه
7	10	2	95	1	40	40 دقیقه
8	10	2	95	1	40	40 دقیقه

جدول 3. مشخصات آزمودنی ها

گروه ها	متغیرها	شاهد		دارونما		تمرین		مکمل		مکمل-تمرین	
		میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
وزن پیش از درمان (گرم)	وزن پیش از	260/2	9/680	264/4	11/78	255/6	6/294	260/3	8/597	263/1	8/649
	وزن پس از درمان (گرم)	259/4	9/457	263/2	11/34	246/8	6/654	249/6	8/845	251/1	8/225
گلوکز خون پیش از درمان (mg/dl)	گلوکز خون	377/2	16/77	403/8	35/98	380/9	46/89	378	27/08	383/9	21/57

15/93	190/6	27/29	221/9	15/77	226/1	21/71	396	7/701	383/4	گلوکز خون پس از درمان (mg/dl)
3/96	23/18	9/93	30/48	7/69	29/38	4/19	46/10	3/93	48/59	تاخیر فرار (ثانیه)
2/677	48/89	4/723	32/73	4/158	30/8	2/645	9/144	1/526	8/272	زمان در ربع هدف (ثانیه)
0/3383	3/235	0/1839	2/438	0/6603	2/068	0/1409	1/008	0/05653	0/9348	سطوح بیان ژن BDNF
0/5509	4/946	0/2683	2/422	0/3003	2/67	0/1668	1/012	0/1254	0/9746	بیان ژن گیرنده آیریزین

بحث

مطالعه ما نشان داد HIIT و SeNPs اثر هم افزایی بر یادگیری، حافظه و نوروپلاستی هیپوکامپ در مدل رت صحرایی دیابتی دارد. یافته‌ها شواهد قانع‌کننده‌ای ارائه می‌دهند که ترکیبی از این مداخلات در مقایسه با هر یک از مداخلات به تنهایی، بهبود قوی‌تری در عملکرد شناختی و نتایج مولکولی ارائه می‌دهد. نتایج رفتاری ما بهبود قابل توجهی را در یادگیری و حافظه فضایی در گروه مکمل-تمرین در مقایسه با سایر گروه‌های تجربی نشان داد. تأخیر فرار در طول دوره اکتساب 4 روزه به طور قابل توجهی کاهش یافت، به ویژه در روزهای سوم و چهارم، که نشان دهنده یادگیری فضایی تسریع شده است. قابل توجه، گروه مکمل-تمرین عملکرد برتری را در مکان‌یابی پلتفرم از خود نشان دادند، که نشان‌دهنده ادغام پیشرفته‌تر نشانه‌های فضایی و فرآیندهای تثبیت حافظه است. لازم به ذکر است ارومیه ای و همکاران (2022) نشان دادند تغییرات مولکولی هیپوکامپ در نتیجه HIIT با عملکرد شناختی در رت‌های مبتلا به دیابت نوع 2 مرتبط نیست (15) درحالی که نتایج آزمایش پروب در پژوهش حاضر نشان داد گروه مکمل-تمرین زمان بیشتری را در ربع هدف صرف کردند، که بر بهبود حافظه فضایی و اثرات محافظت عصبی سلنیوم هنگامی که در سطوح بهینه تجویز می‌شود تأکید دارد (17). این یافته‌ها با مطالعات قبلی، از جمله مطالعات یانگ و همکاران (2022) همسو هستند که بر مزایای شناختی سلنیوم به شیوه‌ای وابسته به دوز تأکید کردند (18). ارزش ترکیب فعالیت بدنی و استراتژی‌های آنتی‌اکسیدانی برای هدف قرار دادن کاهش اختلالات شناختی مرتبط با دیابت تأکید شده است (19). همانطور که مددی زاده و همکاران (2022) در راستای مطالعه ما نشان دادند، HIIT در بهبود یادگیری و حافظه در جوندگان چاق و دیابتی نقش مؤثری داشته است، همچنین به بهبود نوروزن و کاهش مقاومت به انسولین کمک میکند

(11). در پژوهش حاضر، در حالی که هر دو گروه تمرین و مکمل به طور مستقل بهبودهایی را نسبت به گروه‌های کنترل نشان دادند، ترکیب آنها مکانیسم‌های هم افزایی را در بهبود عملکرد شناختی تقویت میکند. تنظیم مثبت بیان گیرنده آیریزین در هیپوکامپ که در تمام گروه‌های درمانی مشاهده شد، یک مکانیسم مولکولی حیاتی را در ارتباط با پیشرفت عملکردهای شناختی نشان می‌دهد (20). آیریزین ناشی از ورزش به دلیل نقش آن در افزایش عملکرد هیپوکامپ و تقویت نوروزن به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (21). بیان گیرنده آیریزین در گروه مکمل-تمرین نشان دهنده تقویت محافظت عصبی ناشی از ورزش توسط سلنیوم است. این یافته با شواهدی مطابقت دارد که هم HIIT و هم سلنیوم به طور مستقل افزایش تکثیر سلول‌های هیپوکامپ، فعال کردن ژن‌های محافظ عصبی و حمایت از حافظه وابسته به هیپوکامپ را تقویت می‌کنند (17، 22). نتایج ما نشان می‌دهد که هر دو گروه تمرین و گروه مکمل بیان گیرنده‌های آیریزین را در هیپوکامپ افزایش دادند و گروه مکمل-تمرین بالاترین سطح بیان گیرنده‌های آیریزین را نشان داد. این نشان می‌دهد که این دو مداخله در ترکیب با یکدیگر به تقویت عملکرد شناختی کمک کنند. آیریزین به عنوان یک واسطه عمل می‌کند و سیگنال‌های ناشی از ورزش محیطی را به نوروپلاستیسته مرکزی مرتبط می‌کند (23). توانایی آیریزین برای عبور از سد خونی مغزی و تنظیم عملکرد هیپوکامپ، پتانسیل درمانی آن را در اختلال شناختی مرتبط با دیابت نشان می‌دهد (24). افزایش مشاهده شده در بیان ژن BDNF در تمام گروه‌های درمانی از اثرات محافظت کننده عصبی این مداخلات حمایت می‌کند. BDNF نقش اساسی در شکل‌پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه ایفا می‌کند (25)، و افزایش بیان آن در گروه مکمل-تمرین بر اثر افزایشی ترکیب درمان آنتی‌اکسیدانی با ورزش تأکید می‌کند. عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مکمل و گروه تمرین نشان می‌دهد که هر دو مداخله به طور

نتیجه گیری

ترکیب HIIT و SeNPs به طور قابل توجهی یادگیری فضایی، حفظ حافظه و عوامل محافظت کننده عصبی مانند گیرنده آیریزین و BDNF را در رت های دیابتی افزایش می دهد. این نتایج پتانسیل ادغام تمرینات ورزشی با مکمل های آنتی اکسیدانی را برای مقابله با کاهش عملکردهای شناختی مرتبط با دیابت نشان می دهد و راه را برای رویکردهای درمانی نوآورانه هموار می کند. تحقیقات بیشتری برای کشف پتانسیل این یافته ها در محیط های بالینی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

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

The effects of interval training on peripheral brain derived neurotrophic factor (BDNF) in young adults: A systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2021;11(1):8937-.

6. Jo D, Song J. Irisin Acts via the PGC-1 α and BDNF Pathway to Improve Depression-like Behavior. Clinical Nutrition Research. 2021;10(4):292-.

7. Lu Y, Bu F-Q, Wang F, Liu L, Zhang S, Wang G, et al. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. Translational neurodegeneration. 2023;12(1):9-.

8. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. Elevated risk of type 2 diabetes for development of Alzheimer disease: a key role for oxidative stress in brain. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2014;1842(9):1693-706.

9. Varlamova EG, Turovsky EA, Blinova EV. Therapeutic potential and main methods of obtaining selenium nanoparticles. International journal of molecular sciences. 2021;22(19):10808-.

مستقل مسیرهای BDNF را فعال می کنند. با این حال، اثر هم افزایی در گروه مکمل-تمرین نشان می دهد که SeNPs ظرفیت HIIT را جهت نورونز و بازسازی سیناپسی افزایش می دهند (26، 27). بهبود یادگیری و حافظه مشاهده شده در این مطالعه را می توان به مکانیسم های چندوجهی HIIT و SeNPs نسبت داد. HIIT مزایای سیستمیک و مرکزی را القا می کند، از جمله افزایش آیریزین در گردش، که ترشح BDNF را تقویت می کند همچنین با درنظر داشتن مزایای آنتی اکسیدانی SeNPs، ترکیب این مداخلات این اثرات را تقویت می کند و از کاهش عملکرد شناختی در برابر اختلالات ناشی از دیابت جلوگیری می کند. این مطالعه بینش جدیدی در مورد استفاده ترکیبی از HIIT و SeNPs به عنوان یک استراتژی درمانی برای اختلالات شناختی مرتبط با دیابت ارائه داد. با نشان دادن مزایای هم افزایی در یادگیری، حافظه و نشانگرهای مولکولی هیپوکامپ، یافته های ما راه را برای بررسی رویکردهای یکپارچه برای هدف قرار دادن نوروپلاستیسته در دیابت هموار می کند. پیشنهاد میشود تحقیقات آینده بر بهینه سازی دوز برای SeNPs تمرکز کنند.

Reference

1. Aderinto N, Olatunji G, Abdulbasit M, Ashinze P, Faturoti O, Ajagbe A, et al. The impact of diabetes in cognitive impairment: A review of current evidence and prospects for future investigations. Medicine. 2023;102(43):e35557-e.
2. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. World journal of diabetes. 2016;7(17):412-.
3. M Khan N, Ahmad A, K Tiwari R, A Kamal M, Mushtaq G, M Ashraf G. Current challenges to overcome in the management of type 2 diabetes mellitus and associated neurological disorders. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). 2014;13(8):1440-57.
4. Leahy AA, Mavilidi MF, Smith JJ, Hillman CH, Eather N, Barker D, et al. Review of high-intensity interval training for cognitive and mental health in youth. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2020;52(10):2224-34.
5. García-Suárez PC, Rentería I, Plaisance EP, Moncada-Jiménez J, Jiménez-Maldonado A.



of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2019;30(4):20180109-.

17. Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *Journal of inorganic biochemistry*. 2015;153:1-12.

18. Wang X, Wang H, Zhang F, Cui Y, Zhang D, Shen X. Threshold effects and interactive effects of total zinc and selenium intake on cognitive function in older adults. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;47:383-90.

19. Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients. *Endocrine*. 2016;53:350-63.

20. Madhu LN, Somayaji Y, Shetty AK. Promise of Irisin to Attenuate Cognitive Dysfunction in Aging and Alzheimer's Disease. 2022.

21. Pesce M, La Fratta I, Paolucci T, Grilli A, Patruno A, Agostini F, et al. From exercise to cognitive performance: role of irisin. *Applied Sciences*. 2021;11(15):7120-.

22. Buzdagli Y, Ozan M, Baygutalp N, Oget F, Karayigit R, Yuce N, et al. The effect of high-intensity intermittent and moderate-intensity continuous exercises on neurobiological markers and cognitive performance. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2024;16(1):39-.

23. Jodeiri Farshbaf M, Alviña K. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:649929-.

24. Guo X, Huang X, Yang Y, Dong L, Kong D, Zhang J. FNDC5/Irisin in dementia and cognitive impairment: update and novel perspective. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2024;57:e13447-e.

25. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory?

10. Albrakati A, Alsharif KF, Al Omairi NE, Alsanie WF, Almalki ASA, Abd Elmageed ZY, et al. Neuroprotective efficiency of prodigiosins conjugated with selenium nanoparticles in rats exposed to chronic unpredictable mild stress is mediated through antioxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and neuromodulatory activities. *International Journal of Nanomedicine*. 2021:8447-64.

11. Madadzadeh E, Aminaie M, Khoramipour K. The Effect of High-Intensity Interval Training on Cognitive and Memory Impairments in Obesity and Diabetes: A Systematic Review Study (Systematic Review Article). 2022. (In Persian)

12. Pradhan SP, Behera A, Sahu PK. Effect of selenium nanoparticles conjugated vildagliptin on cognitive dysfunction associated with diabetes mellitus. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2024:105907-.

13. Alshehri AS. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis. *Archives of physiology and biochemistry*. 2023;129(4):984-97.

14. Gutiérrez RMP, Gómez JT, Urby RB, Soto JGC, Parra HR. Evaluation of diabetes effects of selenium nanoparticles synthesized from a mixture of luteolin and diosmin on streptozotocin-induced type 2 diabetes in mice. *Molecules*. 2022;27(17):5642-.

15. Orumiyehei A, Khoramipour K, Rezaei MH, Madadzadeh E, Meymandi MS, Mohammadi F, et al. High-Intensity Interval Training-Induced Hippocampal Molecular Changes Associated with Improvement in Anxiety-like Behavior but Not Cognitive Function in Rats with Type 2 Diabetes. *Brain Sciences*. 2022;12(10).

16. Yön B, Belviranlı M, Okudan N. The effect of silymarin supplementation on cognitive impairment induced by diabetes in rats. *Journal*

Frontiers in molecular neuroscience. 2010;3:865-

.

26. Hu R, Wang X, Han L, Lu X. The developments of surface-functionalized selenium nanoparticles and their applications in brain diseases therapy. *Biomimetics*. 2023;8(2):259-.

27. Sabita R, Siagian M, Ibrahim N. High-Intensity Interval Training's Effect on Cognitive Functions. *Indonesian Journal of Multidisciplinary Science*. 2023;2(9):3106-14.