

A hosszú távú laktátkezelés és a nagy intenzitású intervallumos edzés (HIIT) hatása az idős egerek agyi neuroplaszticitására

Doktori Tézisfüzet

Zhou Lei

Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
Sporttudományok Doktori Iskola



MAGYAR TESTNEVELÉSI
ÉS SPORTTUDOMÁNYI
EGYETEM
BUDAPEST

Témavezető: Dr. Radák Zsolt, egyetemi tanár, DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Csonka Csaba, egyetemi docens, PhD
Dr. Pircs Karolina, tudományos főmunkatárs, PhD

Budapest
2025

1. Bevezetés

Az életkorhoz kötődő kognitív hanyatlás és neurodegeneratív betegségek, mint például az Alzheimer- és Parkinson-kór, előfordulása a globális népesség elöregedésével párhuzamosan drámaian növekedni fog. Az öregedés mitokondriális diszfunkcióval, oxidatív stresszel, károsodott autofágiával, krónikus neuroinflammációval és csökkent neurogenézissel jár, amelyek mind hozzájárulnak a memóriazavarokhoz és az agyi plaszticitás csökkenéséhez. Ezért az agyi öregedés mérséklését célzó beavatkozások kidolgozása kiemelt biomedicinális prioritást jelent.

A testmozgásról ismertén védi az agyat, javítja a kognitív teljesítményt és a neuroplaszticitást, többek között neurotróf (pl. agyi eredetű neurotróf faktor, BDNF), angiogén (pl. vaszkuláris endotélialis növekedési faktor, VEGF) és metabolikus (pl. szirtuinek, PGC-1 α) jelátviteli útvonalak aktiválásán keresztül. Az állóképességi és ellenállásos edzés lassítja az öregedéssel összefüggő hanyatlást, azonban a nagy intenzitású intervallumos edzés (HIIT) az utóbbi időben időhatékony és erőteljes módszerként jelent meg a maximális oxigénfelvétel, a mitokondriális biogenezis és az agyi jelátvitel fokozására.

A testmozgás az oxigénszállításon és a mechanikai ingereken túl jelentősen befolyásolja a szisztémás anyagcserét is. A laktát, amelyet korábban csupán anyagcsere-végterméknek tartottak, ma már alapvető *exerként* ismert – olyan metabolitként, amely jelátviteli funkciókkal rendelkezik. A laktát a vér-agy gáton a monokarbonsav-transzportereken (MCT1/2) keresztül jut át, aktiválja a hidroxikarbonsav receptor 1-et (HCAR1/GPR81), és szerepet játszik a neurogenézis, az angiogenezis és a memória szabályozásában. Bizonyítékok utalnak arra, hogy a laktátadagolás képes reprodukálni bizonyos edzés által kiváltott hatásokat, részben a SIRT1–PGC-1 α –FNDC5–BDNF tengely aktiválásán keresztül.

Ugyanakkor több kritikus kérdés nyitott maradt: (i) a legtöbb laktáttal kapcsolatos vizsgálat felnőtt, nem pedig idős állatokon zajlott, (ii) a krónikus laktát-expozíció dózisfüggő hatásai nem kellően tisztázottak, és (iii) kevés adat áll rendelkezésre a laktát és a testmozgás közvetlen összehasonlításáról idős agyban. Továbbá, bár az akut laktátkezelés képes fehérje-laktilációt kiváltani, a hosszú távú expozíció szerepe a hisztonok vagy nem-hiszton fehérjék laktilációjában idős hippocampusban továbbra is bizonytalan.

Ez a doktori értekezés ezekre a hiányosságokra keres választ: szisztematikusan vizsgálja a dózisfüggő laktát-hatásokat idős egerekben, valamint közvetlen összehasonlítást végez a hosszú távú laktátkezelés és a HIIT hatásai között a viselkedésre, angiogenezisre, neurotróf jelátvitelre, mitokondriális markerekre és hippocampalis fehérje-laktilációra vonatkozóan

2. Célkitűzések

2.1 Általános cél

Meghatározni, hogy a hosszú távú laktátadagolás miként hasonlítható össze a HIIT-tel az idős egerek neuroplaszticitásának és viselkedésének modulálásában.

2.2 Konkrét célok

Dózis meghatározása (20–22 hónap): Olyan laktát-dózis azonosítása, amely fokozza a hippocampalis pro-angiogén jelátvitelt (AKT/eNOS/VEGF), mellékhatások nélkül.

Hatásosság összehasonlítás (25–27 hónap): Az alacsony dózisú laktát és a HIIT összevetése:

- (i) Viselkedés: nyílt tér (szorongás és exploráció), új tárgy felismerés (felismerési index), passzív elkerülés (latencia).
- (ii) Angiogenezis jelátvitel: AKT (Ser473), eNOS és VEGF mennyisége a hippocampusban.
- (iii) Neurotróf és metabolikus útvonalak: PGC-1 α , SIRT1, BDNF, mitokondriális/energetikai markerek, valamint a szöveti laktát/piroszőlősav tartalom.

2.3 Hipotézisek

A HIIT javítja a kogníciót és aktiválja az angiogén jelátviteli útvonalakat idős egerekben.

A krónikus laktátkezelés stimulálja az angiogén és neurotróf jelátvitelt, de nem feltétlenül képes teljes mértékben reprodukálni a testmozgás által kiváltott viselkedésbeli javulásokat.

3. Módszerek

3.1 Állatok, etikai engedély és tartási körülmények

Vad típusú hím egereket vizsgáltunk két életkori ablakban: idősödő (20–22 hónap; dózis meghatározás) és idős (25–27 hónap; hatásosság vizsgálat). Az állatokat standard körülmények között tartottuk (12 órás világos/sötét ciklus, hőmérséklet-szabályozott helyiség), takarmányhoz és vízhez korlátlan hozzáféréssel.

3.2 Kísérleti elrendezés

1. kísérlet (dózis meghatározás, idősödő egerek): Csoportok (n=4/csoport): Kontroll (PBS), HIIT, magas dózisu laktát, közepes dózisu laktát, alacsony dózisu laktát. Végpontok: viselkedés, hippocampalis angiogén markerek.
2. kísérlet (hatásosság, idős egerek): Csoportok (n=7/csoport): Kontroll (PBS), HIIT, alacsony dózisu laktát (az 1. kísérlet alapján választott dózis). Végpontok: viselkedés, hippocampalis angiogén és neurotróf jelátvitel, metabolitok.

3.3 Beavatkozások

Laktát adagolás: Nátrium-laktát intraperitoneális injekcióban, heti 5×, 6–7 héten keresztül (kísérlettől függően). Az 1. kísérletben három dózist alkalmaztunk (500/1000/2000 mg/kg); a 2. kísérletben az 500 mg/kg dózis került kiválasztásra.

HIIT protokoll: Futószalagon, 10%-os emelkedőn, egyéni akklimatizáció és sebességkalibráció után. Minden HIIT edzés 3 perces (~85%-os maximális sebesség) intervallumokat és 2 perces (~45%) pihenőket tartalmazott, 10 cikluson át, bemelegítést követően, heti 5×, 6–7 hétig.

3.4 Viselkedési tesztek

Nyílt tér teszt: Explorációs és szorongásszerű viselkedés mérése középső zónában eltöltött idő és lokomóció alapján.

Új tárgy felismerés: Memóriateljesítmény vizsgálata felismerési index alapján, 24 órás retenciót követően.

Passzív elkerülés: Retenciós latencia az averzív memória indikátoraként.

3.5 Szöveti mintavétel és molekuláris vizsgálatok

Az állatokat a végső edzés után 48 órával termináltuk az akut hatások elkerülése érdekében. A hippocampusokat eltávolítottuk, folyékony nitrogénben lefagyasztottuk, majd Western blot analízishez feldolgoztuk. Vizsgált fehérjék: angiogén (p/tAKT, eNOS, VEGF), neurotróf/metabolikus (PGC-1 α , SIRT1, BDNF, FNDC5), mitokondriális (SDHA, CS, LDH, SIRT3, NAMPT), valamint jelátviteli fehérjék (p/tCREB, p/tHSL). A sávintenzitásokat megfelelő kontrollokra normalizáltuk, majd a kontrollcsoporthoz viszonyítva fejeztük ki.

3.6 Metabolit vizsgálatok

A szöveti laktát- és piroszőlősav-szinteket enzimatikus kolorimetriás/fluorometriás tesztekkel határoztuk meg. A laktát/piroszőlősav (L/P) arányt a citoszolikus redox állapot indexeként számítottuk.

3.7 Statisztika

Az adatokat átlag \pm SD formában adtuk meg. A csoportok közötti különbségeket egyutas ANOVA-val elemeztük, majd Dunnett post hoc teszttel hasonlítottuk a kontrollhoz. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4. Eredmények

4.1 Pilot vizsgálat

Vér-laktát kinetika: A laktát dózisfüggően emelkedett, ~10 perccel az injekció után érte el a csúcst (Lac-L ~4,7 mmol/L; Lac-M ~7,2; Lac-H ~13,9). A visszaállási idő ~20 perc (alacsony dózis) és ~180 perc (magas dózis) között változott. A legmagasabb dózisonál átmeneti letargia jelentkezett.

Viselkedés: A HIIT szignifikánsan javította az új tárgy felismerés teljesítményt (NOR), míg a laktát nem okozott jelentős változást.

Jelátvitel: A VEGF és AKT szintje nőtt Lac-L és Lac-H csoportban. A biztonságosság és hatékonyság alapján az 500 mg/kg dózis került kiválasztásra a fő vizsgálatához.

4.2 Hatásossági vizsgálat

Viselkedési eredmények: A HIIT szignifikánsan javította a nyílt tér középső zónájában töltött időt, a NOR felismerési indexet és a passzív elkerülés latenciáját. A laktát nem okozott szignifikáns viselkedésbeli változást.

Angiogén jelátvitel: Mind a HIIT, mind a laktát fokozta a p/t-AKT, eNOS és VEGF szintjét, míg az mTOR változatlan maradt.

Neurotróf útvonalak: A laktát szignifikánsan növelte a BDNF, PGC-1 α és SIRT1 szintjét, az FNDC5 pedig emelkedő tendenciát mutatott. A HIIT növelte a SIRT1 szintjét, de csak mérsékelt hatást fejtett ki a BDNF-re és a PGC-1 α -ra.

Mitokondriális markerek: Mindkét beavatkozás növelte az SDHA és LDH szintjét; a CS, SIRT3 és NAMPT változatlan maradt.

Metabolitok: A laktát növelte a hippocampalis laktát- és piroszőlősav-koncentrációt, de nem változtatta meg az L/P arányt.

Pan-laktiláció: Nem találtunk szignifikáns változást a hippocampalis pan-lizin laktilációban a csoportok között.

5. Következtetések

Összefoglalva, vizsgálatunk bizonyítékot szolgáltat arra, hogy mind a hosszú távú testmozgás, mind a laktátkezelés kedvező hatásokat fejt ki az idős rágcslók agyi egészségére. A különböző biomarkerek és viselkedési tesztek elemzésével eltérő, ugyanakkor egymást kiegészítő hatásokat figyeltünk meg e két beavatkozás esetében az öregedő agyban.

Először is, a testmozgás-csoport jobb kognitív teljesítményt mutatott az új tárgy felismerési tesztben és a passzív elkerülési tesztben, ami a tanulási és memóriefunkciók fokozódására utal. E javulást az angiogén jelátvitel aktivációja és a hippocampus mitokondriális biomarkereinek kedvező változásai kísérték, ami arra utal, hogy a testmozgás több szinten is hozzájárul az agy egészségének fenntartásához.

Ezzel szemben a laktátkezelés sajátos pozitív hatásokkal járt az agyi funkciókra. Bár a viselkedési tesztekben nem volt olyan markáns, mint a testmozgás, a laktátkezelés szignifikánsan fokozta az angiogén jelátvitelt, a BDNF jelátvitelt, a mitokondriális biomarkereket, valamint a hippocampus metabolit-tartalmát és metabolikus jelátviteli útvonalait. Eredményeink hangsúlyozzák a laktát terápiás potenciálját a neurodegeneratív betegségek kezelésében, különösen annak fényében, hogy képes modulálni az agyi egészség és működés szempontjából kritikus útvonalakat.

Fontos azonban megemlíteni a vizsgálat korlátait is, ideértve a laktátkezelés hosszú távú hatásainak és más fiziológiai folyamatokkal való lehetséges kölcsönhatásainak további vizsgálatának szükségességét. Ezen túlmenően a jövőbeni kutatásoknak részletesebben kell feltárniuk a laktát agyi funkciókra gyakorolt hatásának pontos mechanizmusait, beleértve az epigenetikai módosítások, például a hiszton-lizin laktáció szerepét.

Összességében tanulmányunk kiemeli mind a testmozgás, mind a laktátbeavatkozás ígéretes potenciálját az agyi egészség megőrzésében az öregedés során. Eredményeink azt sugallják, hogy a laktát és a HIIT egyaránt hozzájárulhatnak az idősödő agy egészségének előmozdításához. Ugyanakkor további kutatások szükségesek a pontos mechanizmusok teljes körű megértéséhez, valamint a laktát neurodegeneratív betegségekben való lehetséges terápiás alkalmazásának feltárásához.

6. Saját publikációk

6.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Zhou L, Mozaffaritarab S, Kawamura T, Koike A, Kolonics A, Kéring J, Pinho RA, Sun J, Shangguan R, Radák Z. The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (HIIT) on brain neuroplasticity of aged mice. *Heliyon*. 2024 Jan 10;10(2):e24421. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24421. PMID: 38293399; PMCID: PMC10826720.

Zhou L, Mozaffaritarab S, Koltai E, Giannopoulou S, Kolonics A, Gu Y, Pinho RA, Miklossy I, Boldogh I, Radák Z. Consecutive skeletal muscle PGC-1 α overexpression: A double-edged sword for mitochondrial health in the aging brain. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025 Aug;1871(6):167851. doi: 10.1016/j.bbadis.2025.167851. Epub 2025 Apr 12. PMID: 40228677.

Zhou L, Mozaffaritarab S, Kolonics A, Kawamura T, Koike A, Kéring J, Gu Y, Karabanov R, Radák Z. Long-term iron supplementation combined with vitamin B6 enhances maximal oxygen uptake and promotes skeletal muscle-specific mitochondrial biogenesis in rats. *Front Nutr*. 2024 Jan 15;10:1335187. doi: 10.3389/fnut.2023.1335187. PMID: 38288063; PMCID: PMC10823527.

6.2 A disszertációtól független közlemények

Zhou L, Pinho R, Gu Y, Radak Z. The Role of SIRT3 in Exercise and Aging. *Cells*. 2022 Aug 20;11(16):2596. doi: 10.3390/cells11162596. PMID: 36010672; PMCID: PMC9406297.

Radak Z, Pan L, Zhou L, Mozaffaritarab S, Gu Y, A Pinho R, Zheng X, Ba X, Boldogh I. Epigenetic and "redoxogenetic" adaptation to physical exercise. *Free Radic Biol Med*. 2024 Jan;210:65-74. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.005. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37977212.

Mozaffaritarab S, Koltai E, Zhou L, Bori Z, Kolonics A, Kujach S, Gu Y, Koike A, Boros A, Radák Z. PGC-1 α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. *J Physiol Biochem*. 2024 Jan 23. doi: 10.1007/s13105-024-01006-1. Epub ahead of print. PMID: 38261146.

Bakonyi P, Kolonics A, Aczel D, Zhou L, Mozaffaritarab S, Molnár K, László L, Kutasi B, Tanisawa K, Park J, Gu Y, Pinho RA, Radak Z. Voluntary exercise does not increase gastrointestinal motility but increases spatial memory, intestinal eNOS, Akt levels, and *Bifidobacteria* abundance in the microbiome. *Front Physiol.* 2023 Aug 16;14:1173636. doi: 10.3389/fphys.2023.1173636. PMID: 37664431; PMCID: PMC10468588.

Kokas M, Budai A, Kádár A, Mozaffaritarab S, Zhou L, Téglás T, Orova RS, Gáspár D, Németh K, Toth DM, Sayour NV, Kovácsházi C, Xue A, Szatmári RZ, Töröcsik B, Máthé D, Kovács N, Szigeti K, Nagy P, Szatmári I, Fekete C, Arányi T, Varga ZV, Ferdinandy P, Radák Z, Kozlov AV, Tretter L, Komlódi T, Ambrus A. Microgliosis, neuronal death, minor behavioral abnormalities and reduced endurance performance in alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex deficient mice. *Redox Biol.* 2025 Jun 27;85:103743. doi: 10.1016/j.redox.2025.103743. Epub ahead of print. PMID: 40609475; PMCID: PMC12271819.

Kawamura T, Kerepesi C, Sarkar JP, Torma F, Bori Z, Zhou L, Bakonyi P, Kolonics A, Balogh L, Higuchi M, Pillár V, Pircs K, Koch LG, Britton SL, Koltai E, Radak Z. Organ Specificity and Commonality of Epigenetic Aging in Low- and High-Running Capacity Rats. *Aging Cell.* 2025 Jun 8:e70110. doi: 10.1111/accel.70110. Epub ahead of print. PMID: 40485193.

Koltai E, Mozaffaritarab S, Zhou L, Kolonics A, Koike A, Tanisawa K, Park J, Torma F, Radak Z. PGC-1 alpha overexpression in the skeletal muscle results in a metabolically active microbiome which is independent of redox signaling. *Sci Rep.* 2025 Jul 1;15(1):20527. doi: 10.1038/s41598-025-05594-w. PMID: 40595952; PMCID: PMC12215982.